

---

**Aprendizado de redes neurais profundas para  
diagnóstico molecular rápido e não invasivo de  
COVID-19 pela saliva**

---

**Anisio Pereira dos Santos Junior**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
FACULDADE DE COMPUTAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DA COMPUTAÇÃO

Uberlândia  
2025



**Anisio Pereira dos Santos Junior**

**Aprendizado de redes neurais profundas para  
diagnóstico molecular rápido e não invasivo de  
COVID-19 pela saliva**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação da Faculdade de Computação da Universidade Federal de Uberlândia como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciência da Computação.

Área de concentração: Ciência da Computação

Orientador: Murillo Guimarães Carneiro

Coorientador: Robinson Sabino-Silva

Uberlândia

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

---

S237a Santos Junior, Anisio Pereira dos, 1996-  
2025 Aprendizado de redes neurais profundas para diagnóstico molecular rápido e não invasivo de COVID-19 pela saliva [recurso eletrônico] / Anisio Pereira dos Santos Junior. - 2025.

Orientador: Murillo Guimarães Carneiro.

Coorientador: Robinson Sabino-Silva.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-graduação em Ciência da Computação.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2025.5223>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Computação. I. Carneiro, Murillo Guimarães, 1988-, (Orient.). II. Sabino-Silva, Robinson, 1981-, (Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-graduação em Ciência da Computação. IV. Título.

---

CDU: 681.3

André Carlos Francisco  
Bibliotecário-Documentalista - CRB-6/3408



## ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciência da Computação				
Defesa de:	Dissertação, 33/2025, PPGCO				
Data:	22 de Setembro de 2025	Hora de início:	10:00	Hora de encerramento:	12:10
Matrícula do Discente:	12112CCP003				
Nome do Discente:	Anisio Pereira dos Santos Junior				
Título do Trabalho:	Aprendizado de redes neurais profundas para diagnóstico molecular rápido e não invasivo de COVID-19 pela saliva				
Área de concentração:	Ciência da Computação				
Linha de pesquisa:	Inteligência Artificial				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	<ul style="list-style-type: none"><li>◦ Deep learning on salivary molecular spectroscopy: A sustainable, rapid and non-invasive test for COVID-19 diagnosis (Google Latin America Research Awards 2020 and 2021)</li><li>◦ Aprendizado em redes para diagnóstico molecular da COVID-19 através da saliva (FAPEMIG APQ-00410-21)</li><li>◦ Arquiteturas híbridas de aprendizado em redes para problemas de classificação mono e multi sequenciais com aplicações em dados de espectroscopia no infravermelho e de Eletroencefalograma (CNPQ 420212/2023-0)</li></ul>				

Reuniu-se por videoconferência, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciência da Computação, assim composta: Professores Doutores: Robinson Sabino da Silva - ICBIM/UFU(Coorientador), Elaine Ribeiro de Faria -FACOM/UFU, Petia Georgieva - Universidade do Aveiro e Murillo Guimarães Carneiro- FACOM/UFU, orientador do candidato(a).

Os examinadores participaram desde as seguintes localidades: Petia Georgieva - Aveiro/Portugal e os outros membros da banca da cidade de Uberlândia/MG. O aluno Anisio Pereira dos Santos Junior participou de Sete Lagoas-MG.

Iniciando os trabalhos o presidente da mesa, Prof. Dr. Murillo Guimarães Carneiro, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato(a), agradeceu a presença do público, e concedeu ao(á) Discente a palavra para a exposição do seu trabalho

A seguir o senhor presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos examinadores, que passaram a arguir ao candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o candidato(a):

**Aprovado**

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Elaine Ribeiro de Faria Paiva, Professor(a) do Magistério Superior**, em 22/09/2025, às 17:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Murillo Guimarães Carneiro, Professor(a) do Magistério Superior**, em 22/09/2025, às 19:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Petia Georgieva, Usuário Externo**, em 22/09/2025, às 20:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Robinson Sabino da Silva, Professor(a) do Magistério Superior**, em 03/10/2025, às 16:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://www.sei.ufu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **6671103** e o código CRC **A755008E**.

*Ao meu pai, Anisio Pereira dos Santos (30/11/2023),  
que com seu apoio incondicional e amor,  
me permitiu chegar até aqui.*



---

# Agradecimentos

Chegar ao final desta etapa é a realização de um sonho, um caminho que não percorri sozinho. Por isso, gostaria de registrar minha gratidão.

Primeiramente, a Deus, que iluminou meus passos e me permitiu chegar até aqui. Sem a Sua permissão, nada disso seria possível.

Aos meus pilares, meus pais. Ao meu querido e saudoso pai, Anisio Pereira dos Santos, que, mesmo não estando aqui para ver este momento, sei que se orgulharia. Sua memória me deu forças. À minha mãe, Joelia das Graças Ribeiro Santos, a quem devo tudo. Obrigado por cada palavra de conforto, por todo o suporte e por nunca me deixar duvidar que eu era capaz de terminar o mestrado. Esta vitória é nossa.

Ao meu orientador, Murillo Guimarães Carneiro, que foi muito mais que um guia acadêmico. Foi um mentor que me ensinou muito, me apoiou nos momentos mais sombrios e teve uma paciência imensurável. Sou profundamente grato por sua compreensão e por ter me dado forças para não desistir quando tudo parecia difícil demais, especialmente durante a pandemia e com a perda do meu pai.

Agradeço também ao coorientador, Robson Sabino-Silva, e toda a sua equipe. Este trabalho simplesmente não existiria sem a dedicação de vocês na coleta das amostras. A base que vocês construíram foi o alicerce de toda a pesquisa.

Expresso também minha gratidão à Google Latin America Research Awards, que acreditou e financiou nossa pesquisa por dois anos, um apoio fundamental que abriu portas e viabilizou este projeto.

A todos, o meu muito obrigado.



*“Fora da caridade não há salvação.” – Allan Kardec*  
*Este trabalho é dedicado aos que fazem da ciência uma forma de caridade intelectual.*



---

# Resumo

A pandemia de COVID-19 expôs limitações dos métodos de diagnóstico convencionais, como o RT-PCR, que, apesar de sua alta sensibilidade, são onerosos, demorados e logisticamente complexos. A espectroscopia vibracional surge como alternativa promissora, oferecendo análises rápidas, de baixo custo e sem reagentes. Contudo, a complexidade das alterações bioquímicas refletidas nos espectros Raman e de Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier com Reflectância Total Atenuada (ATR-FTIR) demanda métodos analíticos avançados, que superem as abordagens quimiométricas tradicionais na extração de padrões não lineares. Este trabalho desenvolve e avalia modelos baseados em aprendizado profundo, especificamente arquiteturas de Redes Neurais Convolucionais (CNN) e Redes Neurais Convolucionais integradas com Long Short-Term Memory (CNN-BiLSTM), aplicadas à análise de espectros de amostras biológicas não invasivas para detecção da COVID-19. As CNNs oferecem capacidade superior de extração de características espaciais locais dos espectros através de operações de convolução, enquanto as redes BiLSTM complementam essa análise capturando dependências temporais bidirecionais nos dados espectrais sequenciais, permitindo uma compreensão mais completa dos padrões espectrais complexos. Duas arquiteturas foram desenvolvidas: CNN-Spectra foi projetada para analisar espectros Raman de soro sanguíneo, alcançando acurácia de 96,8%; CNN-BiLSTM-Spectra foi desenvolvida para analisar espectros ATR-FTIR de saliva, atingindo acurácia média de 80% e superando modelos tradicionais e estado-da-arte. Os resultados confirmam a eficácia dos modelos propostos em extrair características relevantes de dados espectrais complexos, melhorando a classificação entre amostras positivas e negativas para COVID-19. Conclui-se que a integração de aprendizado profundo com espectroscopia vibracional é uma abordagem promissora para o diagnóstico biomédico, contribuindo para métodos de detecção mais rápidos, precisos e sustentáveis.

**Palavras-chave:** Aprendizado Profundo. Espectroscopia Vibracional. ATR-FTIR. Raman. CNN. LSTM. Diagnóstico Biomédico. COVID-19.



---

# Abstract

The COVID-19 pandemic exposed limitations of conventional diagnostic methods, such as RT-PCR, which, despite their high sensitivity, are costly, time-consuming, and logistically complex. Vibrational spectroscopy emerges as a promising alternative, offering rapid, low-cost, and reagent-free analyses. However, the complexity of biochemical changes reflected in Raman and ATR-FTIR spectra demands advanced analytical methods that surpass traditional chemometric approaches in extracting nonlinear patterns. This work develops and evaluates models based on deep learning, specifically Convolutional Neural Network (CNN) architectures and Convolutional Neural Networks integrated with Long Short-Term Memory (CNN-BiLSTM), applied to the analysis of non-invasive biological sample spectra for COVID-19 detection. CNNs offer superior capability for extracting local spatial features from spectra through convolution operations, while BiLSTM networks complement this analysis by capturing bidirectional temporal dependencies in sequential spectral data, enabling a more comprehensive understanding of complex spectral patterns. Two architectures were developed: CNN-Spectra was designed to analyze Raman spectra from blood serum, achieving 96.8% accuracy; CNN-BiLSTM-Spectra was developed to analyze ATR-FTIR spectra from saliva, reaching an average accuracy of 80% and outperforming traditional and state-of-the-art models. The results confirm the effectiveness of the proposed models in extracting relevant features from complex spectral data, improving classification between positive and negative COVID-19 samples. It is concluded that the integration of deep learning with vibrational spectroscopy is a promising approach for biomedical diagnosis, contributing to faster, more accurate, and sustainable detection methods.

**Keywords:** Deep Learning. Vibrational Spectroscopy. ATR-FTIR. Raman. CNN. LSTM. Biomedical Diagnosis. COVID-19.



---

## Lista de ilustrações

- Figura 1 – Comparação esquemática entre um neurônio biológico e um neurônio artificial. Fonte: Adaptado de Rosenblatt (2021). . . . . 33
- Figura 2 – Comparação estrutural esquemática entre uma rede neural rasa (poucas camadas ocultas) e uma rede neural profunda (múltiplas camadas ocultas) (AZAWII et al., 2019). . . . . 33
- Figura 3 – Ilustração esquemática do problema de desaparecimento de gradientes (*vanishing gradients*) em redes profundas durante a retropropagação (PENGUIN, 2025). . . . . 34
- Figura 4 – Estrutura de uma rede neural *feedforward* simples, com camada de entrada, camadas ocultas e camada de saída (HORTA et al., 2021). . . 35
- Figura 5 – Estrutura de um Perceptron Multicamadas (MLP) simples com uma camada de entrada, uma camada oculta e uma camada de saída. . . . . 36
- Figura 6 – Exemplo esquemático de uma camada convolucional aplicando filtros a uma imagem de entrada para gerar mapas de características. . . . . 38
- Figura 7 – Visualização dos espectros Raman utilizados no estudo: (a) Média e desvio padrão dos espectros do grupo saudável, (b) Média e desvio padrão dos espectros do grupo COVID-19, (c) Comparação das médias dos espectros de ambos os grupos, (d) Plotagem de todos os espectros individuais de ambos os grupos, ilustrando a sobreposição. (Fonte: Adaptado de Jr et al. (2023)) . . . . . 66
- Figura 8 – Arquitetura da Rede Neural Convolucional 1D (1D Redes Neurais Convolucionais (CNN)) proposta para a detecção de COVID-19 a partir de espectros Raman de soro. (Fonte: Jr et al. (2023)) . . . . . 67

Figura 9 – Fluxograma metodológico geral para o treinamento e avaliação dos modelos. O processo ilustra a separação dos dados em treinamento e teste, a aplicação idêntica do pré-processamento, a otimização de hiperparâmetros (Hyperparameter tuner) e o treinamento do modelo (Model training) usando apenas os dados de treinamento, e a avaliação final com os melhores hiperparâmetros na base de teste, gerando a matriz de confusão. . . . .	69
Figura 10 – Análise do desempenho preditivo (distribuição nos 5 folds da validação cruzada) das técnicas avaliadas. (Fonte: Jr et al. (2023)) . . . . .	72
Figura 11 – Análise de explicabilidade (Inteligência Artificial Explicável (XAI)) utilizando Shapley Additive Explanations (SHAP) para o modelo CNN proposto. Os gráficos (a)-(e) mostram a importância das características (deslocamentos Raman) em cada fold da validação cruzada. O gráfico (f) resume as características mais importantes globalmente, ordenadas pelo valor médio de impacto absoluto ( SHAP value ). (Fonte: Jr et al. (2023)) . . . . .	73
Figura 12 – Visualização dos espectros ATR-FTIR de saliva: (a) Média do grupo Sintomático Gripal, (b) Média do grupo COVID-19, (c) Comparação das médias, (d) Plotagem de todos os espectros individuais. . . . .	80
Figura 13 – Arquitetura da Rede Neural híbrida 1D Arquitetura Híbrida de Redes Neurais Convolucionais e Redes Neurais Recorrentes do tipo Bidirectional Long Short-Term Memory (CNN-BiLSTM) proposta para detecção de COVID-19 a partir de espectros ATR-FTIR de saliva. . . . .	80
Figura 14 – Fluxograma metodológico geral para o treinamento e avaliação dos modelos. O processo ilustra a separação dos dados em treinamento e teste, a aplicação idêntica do pré-processamento, a otimização de hiperparâmetros (Hyperparameter tuner) e o treinamento do modelo (Model training) usando apenas os dados de treinamento, e a avaliação final com os melhores hiperparâmetros na base de teste, gerando a matriz de confusão. . . . .	83
Figura 15 – Análise do desempenho preditivo (médias dos folds) das técnicas comparadas ao longo das 10 simulações da validação cruzada 10-fold para cada métrica. . . . .	86
Figura 16 – Visualização t-SNE comparando os dados espectrais ATR-FTIR originais pré-processados (Esquerda) com as características extraídas pelo modelo CNN-BiLSTM após a camada Flatten (Direita). Pontos azuis representam o grupo Sintomático Gripal e pontos vermelhos representam o grupo COVID-19. . . . .	87

---

## Lista de tabelas

Tabela 1	– Comparação entre métodos tradicionais e aprendizado de máquina. . .	32
Tabela 2	– Comparação entre características principais da espectroscopia Raman e ATR-FTIR. . . . .	43
Tabela 3	– Comparação de limitações entre abordagens diagnósticas para COVID-19. . . . .	51
Tabela 4	– Desempenho preditivo das técnicas analisadas para a detecção de COVID-19 a partir de espectros Raman (média da validação cruzada 5-fold). Melhores resultados por métrica em <b>negrito</b> e <u>sublinhado</u> . (Fonte: Jr et al. (2023)) . . . . .	71
Tabela 5	– Detalhes da Arquitetura do Modelo CNN-BiLSTM Proposto. . . . .	81
Tabela 6	– Configuração e Espaço de Busca dos Hiperparâmetros Otimizados via Optuna. Valores em {} são escolhas discretas, valores em [] são intervalos contínuos ou limites para inteiros. . . . .	83
Tabela 7	– Resultados médios ( $\pm$ desvio padrão) da arquitetura CNN-BiLSTM proposta em comparação com CNN, Transformer e outros algoritmos de classificação no dataset de COVID-19 (ATR-FTIR Saliva). Melhores resultados médios por métrica em <b>negrito</b> . . . . .	85
Tabela 8	– Picos espectrais ATR-FTIR (em $\text{cm}^{-1}$ ) associados aos principais constituintes biomoleculares em amostras biológicas. A tabela delinea os modos vibracionais característicos de lipídios, proteínas e ácidos nucleicos. . . . .	89
Tabela 9	– Ranking médio dos modelos segundo o teste de Friedman para cada métrica de desempenho. Valores menores indicam melhor desempenho. . . . .	90
Tabela 10	– Resultados do teste post-hoc de Nemenyi comparando o modelo CNN-BiLSTM proposto com os demais modelos. Valores de $p < 0,05$ indicam diferença estatisticamente significativa (marcados com *). . . . .	91



---

## Lista de siglas

<b>ATR-FTIR</b>	Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier com Reflectância Total Atenuada
<b>CNN</b>	Redes Neurais Convolucionais
<b>LSTM</b>	Redes Neurais Recorrentes do tipo Long Short-Term Memory
<b>CNN-BiLSTM</b>	Arquitetura Híbrida de Redes Neurais Convolucionais e Redes Neurais Recorrentes do tipo Bidirectional Long Short-Term Memory
<b>BiLSTM</b>	Bidirectional Long Short-Term Memory
<b>COVID-19</b>	Coronavirus Disease 2019
<b>ML</b>	Aprendizado de Máquina
<b>RF</b>	Random Forests
<b>SVM</b>	Máquina de Vetores de Suporte
<b>PLN</b>	Processamento de Linguagem Natural
<b>MLP</b>	Perceptron Multicamadas
<b>RNN</b>	Rede Neural Recorrente
<b>XAI</b>	Inteligência Artificial Explicável
<b>RT-PCR</b>	Reação em Cadeia da Polimerase com Transcriptase Reversa
<b>SG</b>	Savitzky-Golay
<b>NB</b>	Naive Bayes
<b>XGB</b>	Extreme Gradient Boosting
<b>FCN</b>	Fully Convolutional Network
<b>MCDCNN</b>	Multi-Channel Deep Convolutional Neural Network
<b>ResNet</b>	Residual Network
<b>SHAP</b>	Shapley Additive Explanations
<b>RNA</b>	Redes Neurais Artificiais



---

# Sumário

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO . . . . .</b>	<b>25</b>
<b>1.1</b>	<b>Contextualização do Tema e Justificativa . . . . .</b>	<b>26</b>
<b>1.2</b>	<b>Questão de Pesquisa . . . . .</b>	<b>27</b>
<b>1.3</b>	<b>Objetivos . . . . .</b>	<b>28</b>
<b>1.4</b>	<b>Organização do Trabalho . . . . .</b>	<b>28</b>
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E REVISÃO DA LITERA- TURA . . . . .</b>	<b>31</b>
<b>2.1</b>	<b>Aprendizado de Máquina . . . . .</b>	<b>31</b>
<b>2.2</b>	<b>Redes Neurais e <i>Deep Learning</i> . . . . .</b>	<b>32</b>
2.2.1	Arquitetura Básica das Redes Neurais . . . . .	35
2.2.2	Perceptron Multicamadas (MLP) . . . . .	36
2.2.3	Aprendizado Profundo ( <i>Deep Learning</i> ) . . . . .	37
2.2.4	Redes Neurais Convolucionais (CNN) . . . . .	37
2.2.5	Redes Neurais Recorrentes e LSTM ( <i>Long Short-Term Memory</i> ) . . . . .	39
2.2.6	Arquiteturas Híbridas: A Combinação CNN-LSTM . . . . .	40
2.2.7	Aprendizado Profundo para Espectroscopia Vibracional: Desafios e Po- tencial . . . . .	41
<b>2.3</b>	<b>Espectroscopia Vibracional . . . . .</b>	<b>42</b>
2.3.1	Espectroscopia Raman . . . . .	44
2.3.2	Espectroscopia ATR-FTIR . . . . .	45
<b>2.4</b>	<b>COVID-19 . . . . .</b>	<b>47</b>
2.4.1	Soluções para Detecção e Diagnóstico . . . . .	49
2.4.2	Limitações Atuais . . . . .	50
<b>2.5</b>	<b>SHAP: SHapley Additive exPlanations . . . . .</b>	<b>51</b>
2.5.1	Fundamentos Teóricos: Valores de Shapley . . . . .	51
2.5.2	Propriedades Axiomáticas . . . . .	52
2.5.3	Kernel SHAP: Aproximação Eficiente . . . . .	53

2.5.4	DeepSHAP: Adaptação para Redes Neurais Profundas . . . . .	53
2.5.5	Vantagens do SHAP em Relação a Outros Métodos . . . . .	54
2.5.6	Aplicações em Análise Espectroscópica . . . . .	54
<b>2.6</b>	<b>Trabalhos Relacionados . . . . .</b>	<b>55</b>
2.6.1	Aprendizado de Máquina e Espectroscopia Vibracional . . . . .	55
2.6.2	Diagnóstico de COVID-19 via Espectroscopia . . . . .	58
2.6.3	Análise Diferencial em Pacientes Sintomáticos . . . . .	60
2.6.4	Panorama dos Trabalhos Relacionados e Lacunas da Literatura . . . . .	61
<b>3</b>	<b>ARQUITETURA CNN-SPECTRA PARA DETECÇÃO DE COVID-19 VIA ESPECTROSCOPIA RAMAN . . . . .</b>	<b>63</b>
<b>3.1</b>	<b>Introdução . . . . .</b>	<b>63</b>
<b>3.2</b>	<b>Contexto e Motivação . . . . .</b>	<b>63</b>
<b>3.3</b>	<b>Objetivo do Estudo . . . . .</b>	<b>64</b>
<b>3.4</b>	<b>Metodologia . . . . .</b>	<b>65</b>
3.4.1	Aquisição dos Dados . . . . .	65
3.4.2	Pré-processamento dos Dados . . . . .	65
3.4.3	Arquitetura da Rede Neural . . . . .	67
3.4.4	Treinamento do Modelo . . . . .	68
<b>3.5</b>	<b>Resultados Obtidos . . . . .</b>	<b>70</b>
<b>3.6</b>	<b>Discussão dos Resultados . . . . .</b>	<b>74</b>
<b>3.7</b>	<b>Considerações Finais . . . . .</b>	<b>75</b>
<b>4</b>	<b>ARQUITETURA CNN-BILSTM-SPECTRA PARA DETECÇÃO DE COVID-19 VIA ESPECTROSCOPIA ATR-FTIR . . . . .</b>	<b>77</b>
<b>4.1</b>	<b>Introdução . . . . .</b>	<b>77</b>
<b>4.2</b>	<b>Contexto e Motivação . . . . .</b>	<b>78</b>
<b>4.3</b>	<b>Objetivo do Estudo . . . . .</b>	<b>78</b>
<b>4.4</b>	<b>Metodologia . . . . .</b>	<b>79</b>
4.4.1	Aquisição dos Dados . . . . .	79
4.4.2	Pré-processamento dos Dados . . . . .	79
4.4.3	Arquitetura do Modelo CNN-BiLSTM . . . . .	79
4.4.4	Otimização de Hiperparâmetros . . . . .	82
<b>4.5</b>	<b>Configuração Experimental e Métricas de Avaliação . . . . .</b>	<b>83</b>
<b>4.6</b>	<b>Resultados Obtidos . . . . .</b>	<b>85</b>
<b>4.7</b>	<b>Discussão dos Resultados . . . . .</b>	<b>88</b>
4.7.1	Discussão dos Resultados de Análise Estatística . . . . .	89
<b>4.8</b>	<b>Considerações Finais . . . . .</b>	<b>92</b>
4.8.1	Contribuições do Trabalho . . . . .	93
4.8.2	Trabalhos Futuros . . . . .	93

5	CONCLUSÃO . . . . .	95
5.1	Validação da Hipótese e Alcance dos Objetivos . . . . .	95
5.2	Contribuições Publicadas e Reconhecimento . . . . .	96
5.3	Limitações . . . . .	97
5.4	Considerações Finais . . . . .	98
	REFERÊNCIAS . . . . .	101



---

# Introdução

A evolução tecnológica tem impulsionado avanços significativos em diversas áreas da ciência, especialmente no campo da saúde. A detecção precoce e o diagnóstico preciso de doenças são cruciais para o tratamento eficaz e para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes (PARIHAR, 2019; PAPATSORIS et al., 2024). Nos últimos anos, a integração de técnicas de aprendizado de máquina com métodos analíticos, como a espectroscopia vibracional, tem emergido como uma abordagem promissora para aprimorar os procedimentos diagnósticos (MCLEAN et al., 2024; SONG et al., 2024; CARVALHO; ZANATTA, 2024).

A espectroscopia vibracional, que inclui técnicas como a espectroscopia Raman e a Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier com Reflectância Total Atenuada (ATR-FTIR), permite a obtenção de informações moleculares detalhadas de amostras biológicas (TKACHENKO et al., 2024; BYRNE, 2024). Essas técnicas fornecem “impressões digitais” moleculares, possibilitando a identificação de alterações bioquímicas associadas a diferentes condições patológicas (ZHANG et al., 2024a; AL-KELANI; BUTHELEZI, 2024). No entanto, a análise dos dados espectroscópicos apresenta desafios significativos, devido à alta dimensionalidade e complexidade das informações obtidas (FAN et al., 2024b; AITEKENOV et al., 2023).

Paralelamente, o aprendizado de máquina, em especial as técnicas de aprendizado profundo como Redes Neurais Convolucionais (CNN) e Redes Neurais Recorrentes do tipo Long Short-Term Memory (LSTM), tem demonstrado notável eficiência na extração de características relevantes a partir de dados complexos (HO et al., 2022; SONG et al., 2024). A aplicação dessas técnicas em conjunto com a espectroscopia vibracional tem o potencial de revolucionar o diagnóstico biomédico, proporcionando métodos não invasivos, rápidos e precisos (HE et al., 2021; SAGHI, 2024; LUO et al., 2022).

Com o advento da pandemia de Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a necessidade de métodos diagnósticos eficientes e escaláveis tornou-se ainda mais evidente (AFZAL, 2020; FILCHAKOVA et al., 2022). Em tais cenários, a rápida identificação de indivíduos infectados é essencial para controlar a disseminação do vírus e implementar medidas de

saúde pública adequadas (MA et al., 2020; SANTOSH et al., 2020). Nesse contexto, a aplicação de técnicas avançadas de análise de dados a amostras biológicas não invasivas, como saliva, representa uma alternativa promissora (YUAN et al., 2020; LAZARI et al., 2022; NING et al., 2021).

Este trabalho busca explorar essa sinergia ao desenvolver e avaliar modelos baseados em aprendizado profundo, especificamente arquiteturas CNN e a Arquitetura Híbrida de Redes Neurais Convolucionais e Redes Neurais Recorrentes do tipo Bidirectional Long Short-Term Memory (CNN-BiLSTM), aplicadas à análise de espectros Raman e ATR-FTIR. A proposta visa superar os desafios inerentes à alta dimensionalidade e variabilidade dos dados espectroscópicos, oferecendo uma abordagem inovadora para o diagnóstico biomédico, com potencial de tornar o processo mais rápido, acessível e não invasivo.

## 1.1 Contextualização do Tema e Justificativa

A integração de técnicas de aprendizado de máquina com espectroscopia vibracional emergiu como uma área de grande interesse na pesquisa científica atual, devido ao seu potencial para revolucionar o diagnóstico biomédico (HO, 2022; CHEN; ZHU, 2024). Métodos avançados, como CNNs e LSTMs, têm sido combinados com técnicas espectroscópicas, incluindo espectroscopia Raman e ATR-FTIR, permitindo a análise eficiente de dados complexos e de alta dimensionalidade. Essa combinação possibilita a extração de padrões relevantes que podem auxiliar na detecção precoce de doenças (MOKARI et al., 2023; ANTONIOU et al., 2023).

Especificamente, a espectroscopia Raman e a ATR-FTIR têm sido amplamente exploradas para o diagnóstico de condições como a COVID-19 e o câncer (PARASKEVAIDI et al., 2021; KISTENEV et al., 2022). Essas técnicas fornecem assinaturas moleculares detalhadas das amostras biológicas, permitindo a identificação de alterações bioquímicas associadas a diferentes estados patológicos (ZHANG et al., 2023; DELRUE et al., 2023). Durante a pandemia de COVID-19, a necessidade de métodos de detecção rápidos, acessíveis e não invasivos tornou-se crítica (ZHAO et al., 2023). Estudos recentes demonstraram que a análise de biofluidos, como saliva e soro, por meio de espectroscopia vibracional associada ao aprendizado de máquina, permite discriminar de maneira eficaz indivíduos infectados e não infectados (NASCIMENTO et al., 2022; COBRE et al., 2024).

Apesar dos avanços, ainda persistem desafios significativos. Os métodos tradicionais de análise espectral, como a transformada de Fourier e técnicas estatísticas convencionais, frequentemente não conseguem lidar de forma adequada com a alta dimensionalidade e variabilidade dos espectros, comprometendo a robustez e a generalização dos modelos (RUTHERFORD et al., 2021; BASTIDA-URKIZA, 2022). Esses fatores limitam a aplicação prática dessas técnicas em cenários clínicos reais.

Assim, torna-se necessário o desenvolvimento de modelos computacionais mais avançados, capazes de extrair características discriminativas relevantes e melhorar a acurácia dos diagnósticos baseados em espectroscopia vibracional (BERTAZIOLI et al., 2024; ZHAO et al., 2023). Nesse contexto, arquiteturas baseadas em aprendizado profundo, como CNN e CNN-BiLSTM, surgem como alternativas promissoras, com potencial para superar as limitações atuais.

Este estudo propõe a criação de modelos capazes de analisar espectros Raman e ATR-FTIR de forma eficiente, visando aplicações no ambiente clínico com diagnósticos rápidos, não invasivos e de baixo custo. Ao abordar as principais lacunas existentes na literatura e propor soluções inovadoras, este trabalho busca contribuir para o avanço do estado da arte e oferecer ferramentas que possam impactar positivamente a saúde pública e a indústria.

## 1.2 Questão de Pesquisa

O problema central deste estudo reside na dificuldade de extrair padrões relevantes de dados espectroscópicos complexos utilizando métodos tradicionais (BYRNE, 2024; TKACHENKO et al., 2024). Espectros Raman e ATR-FTIR de amostras biológicas apresentam alta dimensionalidade, sobreposição de picos e variabilidade inerente, decorrente de fatores biológicos e técnicos (KASSEM et al., 2023; MAGALHÃES et al., 2021). Essas características tornam desafiadora a utilização de técnicas convencionais de análise, que frequentemente não capturam as nuances necessárias para diferenciar entre estados patológicos e saudáveis com a precisão desejada (TUCK et al., 2020; KELLY et al., 2011).

Modelos avançados de aprendizado de máquina, como CNNs e LSTMs, têm demonstrado capacidade para lidar com dados de alta complexidade (KUMAR et al., 2024; PASSOS; MISHRA, 2023). No entanto, a aplicação direta desses modelos a dados espectroscópicos enfrenta desafios importantes, incluindo a necessidade de arquiteturas específicas, ajuste cuidadoso de hiperparâmetros e dificuldades na interpretação dos resultados (EGGER et al., 2022; PAOLETTI et al., 2019). Ademais, há limitações relacionadas ao desempenho, à interpretabilidade e à capacidade de generalização dos modelos existentes, especialmente em contextos com bases de dados de pequeno porte (DEBUS et al., 2021).

Diante desse cenário, a presente pesquisa busca responder à seguinte pergunta:

*Como desenvolver e validar modelos de aprendizado profundo, especificamente arquiteturas CNN e CNN-BiLSTM, capazes de extrair características relevantes de espectros ATR-FTIR de saliva para a detecção molecular precisa e rápida de COVID-19 e, de forma complementar, avaliar a eficácia desses modelos em espectros Raman, visando superar as limitações dos métodos tradicionais de análise?*

## 1.3 Objetivos

O objetivo principal deste trabalho é desenvolver, implementar e avaliar o desempenho de modelos de aprendizado profundo baseados em arquiteturas CNN e CNN-BiLSTM para a análise de espectros Raman e ATR-FTIR, visando aprimorar o diagnóstico biomédico de doenças como a COVID-19 a partir de amostras biológicas não invasivas.

Para alcançar esse objetivo, foram definidos os seguintes objetivos específicos:

- ❑ **Desenvolver e avaliar** o desempenho preditivo de uma arquitetura baseada em CNN para a classificação de espectros Raman de soro sanguíneo, estabelecendo um método de base para a aplicação de aprendizado profundo em espectroscopia vibracional para a detecção da COVID-19.
- ❑ **Desenvolver e avaliar** o desempenho preditivo de uma arquitetura híbrida CNN-BiLSTM, aproveitando sua capacidade de combinar a extração de características espectrais locais (CNN) com a modelagem de dependências sequenciais (BiLSTM), para a classificação de espectros ATR-FTIR de saliva, como foco principal do estudo em métodos de amostragem não invasivos para a detecção da COVID-19.
- ❑ **Comparar** o desempenho das arquiteturas utilizadas (CNN e CNN-BiLSTM) com métodos tradicionais de aprendizado de máquina e abordagens descritas na literatura, utilizando métricas como acurácia, sensibilidade e especificidade.
- ❑ **Analisar** criticamente os resultados obtidos, discutindo a eficácia das arquiteturas propostas, as limitações enfrentadas e o potencial de implementação prática dos modelos em cenários clínicos reais.

## 1.4 Organização do Trabalho

A estrutura desta dissertação foi organizada para guiar o leitor de forma lógica, desde os fundamentos teóricos até as contribuições finais do trabalho. Os capítulos estão organizados da seguinte forma:

- ❑ **Capítulo 2 – Fundamentação Teórica e Trabalhos Relacionados:** Este capítulo estabelece as bases conceituais da pesquisa. Inicia-se com a fundamentação em aprendizado de máquina e aprendizado profundo, detalhando as arquiteturas centrais para este trabalho, como as Redes Neurais Convolucionais (CNN) e as Redes Neurais Recorrentes com Células de Memória Longa de Curto Prazo Bidirecional (Bidirectional Long Short-Term Memory (BiLSTM)). Em seguida, o capítulo introduz a espectroscopia vibracional (Raman e ATR-FTIR) como a principal ferramenta para aquisição de dados. O problema de diagnóstico da COVID-19 é então contextualizado, estabelecendo a necessidade de novas soluções. Por fim, uma revisão crítica

da literatura integra esses conceitos, analisando trabalhos correlatos e identificando as lacunas que esta pesquisa se propõe a preencher.

- **Capítulo 3 – Arquitetura CNN para Detecção de COVID-19 via Espectroscopia Raman:** Este capítulo detalha o primeiro estudo experimental, que serve como avaliação de potencial e método de base. São descritos os materiais e métodos, incluindo a caracterização do conjunto de dados de espectros Raman de soro sanguíneo. Em seguida, apresenta-se a metodologia de pré-processamento aplicada e o desenvolvimento da arquitetura CNN proposta, incluindo sua otimização. Finalmente, são reportados e discutidos os resultados de classificação, validando a eficácia da abordagem para esta modalidade espectroscópica.
- **Capítulo 4 – Nova arquitetura CNN-BiLSTM para detecção de COVID-19 via espectroscopia ATR-FTIR:** Focado na contribuição central da tese — a análise não invasiva —, este capítulo descreve a metodologia para a classificação de espectros ATR-FTIR de saliva. É detalhada a arquitetura do modelo híbrido CNN-BiLSTM, justificando a combinação para extrair características espaciais e sequenciais dos espectros. O desempenho do modelo é avaliado e comparado sistematicamente com algoritmos tradicionais de aprendizado de máquina. Os resultados são analisados em profundidade, com foco na capacidade do modelo de distinguir padrões sutis em um cenário de amostragem não invasiva.
- **Capítulo 5 – Conclusão:** Este capítulo finaliza a dissertação sintetizando as principais contribuições do trabalho. São discutidos os resultados obtidos nos Capítulos 3 e 4 à luz dos objetivos propostos. Apresenta-se uma análise crítica das limitações do estudo, como o tamanho dos conjuntos de dados e a generalização dos modelos. Por fim, são delineadas as perspectivas para trabalhos futuros, sugerindo caminhos para o aprimoramento dos modelos e sua potencial aplicação em ambientes clínicos.



---

# Fundamentação Teórica e Revisão da Literatura

## 2.1 Aprendizado de Máquina

O aprendizado de máquina (ML, do inglês *Machine Learning*) representa uma transformação fundamental nos métodos computacionais contemporâneos. É frequentemente considerado um novo paradigma devido à sua capacidade de aprender e ajustar-se automaticamente a partir dos dados, em contraste com os métodos tradicionais que exigem instruções programadas explicitamente, como sistemas especialistas baseados em regras, processamento de sinais com filtros fixos ou análises quimiométricas clássicas (JAMES et al., 2021). Essa abordagem tem possibilitado avanços notáveis em áreas como a medicina e a biotecnologia, onde o Aprendizado de Máquina (ML) facilita a análise de grandes volumes de dados para, por exemplo, aprimorar o design de fármacos e compreender complexos processos biológicos (SAHU et al., 2022).

Além disso, a expansão do ML tem sido significativa em domínios como o Processamento de Linguagem Natural (PLN) e o reconhecimento de imagens, trazendo soluções inovadoras que antes não eram viáveis (CHAKRABORTY et al., 2023). Esses avanços consolidam o ML como um elemento central da inteligência artificial moderna, com impacto crescente na pesquisa científica e nas aplicações práticas.

A generalização no ML é crucial em áreas como a saúde, onde a precisão de predições em dados novos pode aprimorar diagnósticos e orientar decisões clínicas. Azizi et al. (2023) destacam que, especialmente na imagem diagnóstica, a eficiência e robustez dos modelos de ML são fundamentais para que as inferências obtidas sejam confiáveis em contextos clínicos. Além disso, Rahmani et al. (2021) discutem os desafios e as aplicações do ML na medicina, ressaltando que a capacidade de generalização é essencial para a adoção desses modelos em ambientes reais, onde a variabilidade de dados é comum.

O ML distingue-se de abordagens de programação baseadas em regras explícitas (como algoritmos codificados estaticamente) por permitir o ajuste dinâmico e adaptativo de mo-

delos conforme a entrada de novos dados, referindo-se à capacidade dos modelos de serem retreinados ou ajustados ('fine-tuning') com dados atualizados, mantendo a relevância em ambientes complexos, como o de registros médicos eletrônicos. Zhang et al. (2021) discutem o uso de modelos dinâmicos, como o DynEHR, que se ajustam às heterogeneidades dos dados médicos, facilitando um tratamento mais preciso e atualizado das informações. Já Sanchez-Gallegos et al. (2023) abordam a criação de serviços de ciência de dados que se adaptam automaticamente para manter eficiência diante do crescimento exponencial de dados em saúde, o que reforça a capacidade do ML de lidar com padrões não estruturados e dinâmicos em diagnósticos médicos.

A Tabela 1 apresenta uma comparação entre métodos tradicionais e ML em termos de complexidade, adaptabilidade e aplicabilidade. Enquanto métodos tradicionais exigem regras explícitas e são mais estáticos, os métodos de ML oferecem maior flexibilidade e potencial para automatização em diversos contextos.

A Tabela 1 apresenta uma comparação entre métodos tradicionais e ML em termos de complexidade, adaptabilidade, aplicabilidade e exemplos práticos. Enquanto métodos tradicionais exigem regras explícitas e são mais estáticos, os métodos de ML oferecem maior flexibilidade e potencial para automatização em diversos contextos.

<b>Critério</b>	<b>Métodos Tradicionais</b>	<b>Aprendizado de Máquina (ML)</b>
Complexidade	Regras explicitamente definidas; programação fixa	Aprendizado a partir de dados; algoritmos ajustáveis
Adaptabilidade	Baixa, requer intervenção manual para ajustes	Alta, adapta-se com novos dados e padrões
Aplicabilidade	Útil para problemas com regras claras e bem definidas	Ideal para problemas com padrões complexos e dados dinâmicos
<b>Exemplos</b>	Análise de Componentes Principais, Regressão Linear, sistemas especialistas (regras if-then)	Redes Neurais Artificiais, Máquinas de Vetores de Suporte, Árvores de Decisão)

Tabela 1 – Comparação entre métodos tradicionais e aprendizado de máquina.

## 2.2 Redes Neurais e *Deep Learning*

As redes neurais artificiais (RNAs ou NNs, do inglês *Neural Networks*) surgiram a partir do modelo de Perceptron desenvolvido por Frank Rosenblatt em 1958, uma das primeiras tentativas de replicar a estrutura e função dos neurônios biológicos em um sistema computacional (ROSENBLATT, 2021). O Perceptron foi projetado como um modelo de aprendizado binário, no qual “neurônios” artificiais eram ativados ou inibidos com base em entradas ponderadas, simulando o comportamento elementar dos neurônios

biológicos. Esse conceito influenciou profundamente o desenvolvimento subsequente das redes neurais. A Figura 1 ilustra a comparação entre um neurônio biológico e um neurônio artificial, destacando a inspiração biológica.

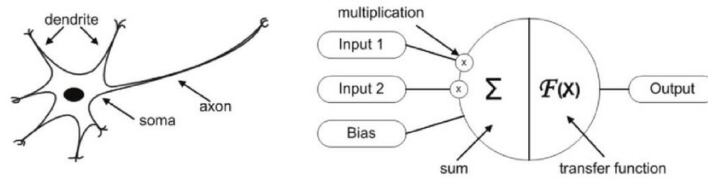


Figura 1 – Comparação esquemática entre um neurônio biológico e um neurônio artificial. Fonte: Adaptado de Rosenblatt (2021).

O termo *deep learning* (aprendizado profundo) refere-se especificamente ao uso de redes neurais profundas, caracterizadas por múltiplas camadas ocultas (não apenas uma ou duas) que permitem a modelagem de representações hierárquicas progressivamente mais complexas dos dados (CHEN et al., 2020). Nessa abordagem, as camadas iniciais da rede aprendem características de baixo nível (e.g., bordas, texturas), enquanto camadas mais profundas combinam essas características para identificar conceitos de alto nível (e.g., objetos, padrões complexos). Isso é essencial para lidar com a complexidade inerente a tarefas como visão computacional e reconhecimento de voz. Esse aprendizado hierárquico geralmente proporciona uma capacidade de representação e precisão superiores em relação a redes neurais “rasas” (com poucas camadas ocultas), como ilustrado esquematicamente na Figura 2.

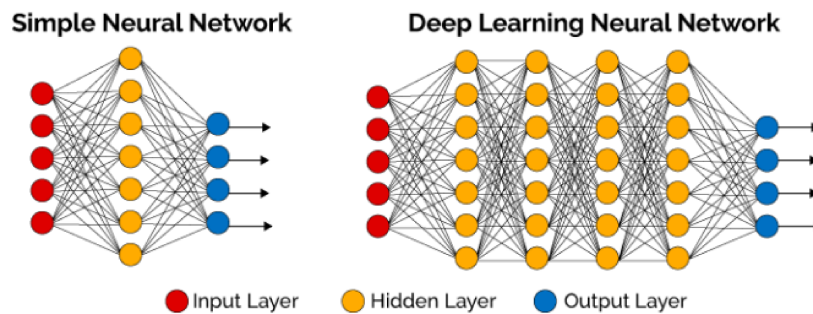


Figura 2 – Comparação estrutural esquemática entre uma rede neural rasa (poucas camadas ocultas) e uma rede neural profunda (múltiplas camadas ocultas) (AZAWII et al., 2019).

O avanço do *deep learning* impactou profundamente áreas como visão computacional, PLN e medicina. Segundo Shin et al. (2017), em visão computacional, redes profundas permitem uma análise detalhada de imagens, viabilizando aplicações como reconhecimento de objetos e diagnósticos médicos baseados em imagem com alta precisão. No campo do PLN, Hasan e Farri (2019) destacam que o *deep learning* é essencial para a compreensão de contextos e nuances em textos, possibilitando o desenvolvimento de assistentes virtuais mais sofisticados e sistemas de tradução automática mais precisos. Esteva et al. (2021)

observam que, na medicina, o *deep learning* facilita a análise de grandes volumes de dados heterogêneos (imagens, sinais, registros eletrônicos), permitindo a extração automática de biomarcadores e padrões complexos sem a necessidade de engenharia de características manual extensiva.

O desenvolvimento e treinamento eficaz de redes neurais profundas trouxeram desafios técnicos significativos, como os problemas do desaparecimento (*vanishing*) e da explosão (*exploding*) de gradientes, que afetam particularmente o treinamento de redes com muitas camadas. Hanin (2018) destacam que esses problemas surgem durante a aplicação da regra da cadeia na retropropagação do erro: o gradiente, necessário para atualizar os pesos das camadas iniciais, pode tornar-se exponencialmente pequeno (desaparecimento) ou grande (explosão) à medida que é propagado para trás através das camadas. Isso dificulta ou impede o aprendizado adequado nessas camadas. Superar esses desafios exigiu o desenvolvimento de estratégias como inicialização cuidadosa dos pesos, uso de funções de ativação não saturantes (e.g., ReLU), e técnicas de normalização como a *batch normalization* (REHMER; KROLL, 2020). A Figura 3 ilustra esquematicamente o problema do desaparecimento de gradientes, enquanto a Equação 1 apresenta o cálculo básico do gradiente de uma função de perda  $L$  em relação a um peso  $w$ , onde  $y$  é a saída que depende de  $w$ .

### Vanishing Gradient Problem

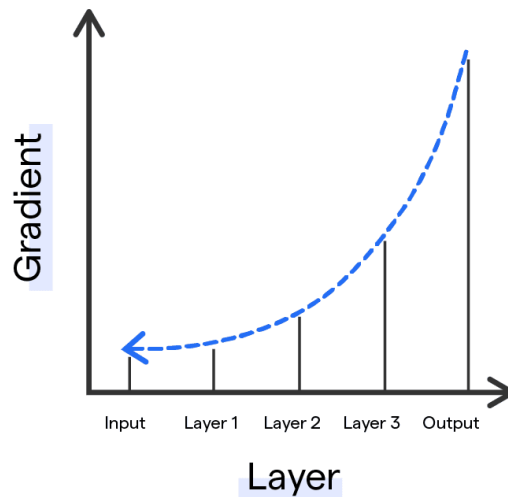


Figura 3 – Ilustração esquemática do problema de desaparecimento de gradientes (*vanishing gradients*) em redes profundas durante a retropropagação (PENGUIN, 2025).

$$\frac{\partial L}{\partial w} = \frac{\partial L}{\partial y} \cdot \frac{\partial y}{\partial w} \quad (1)$$

### 2.2.1 Arquitetura Básica das Redes Neurais

A estrutura básica de uma rede neural artificial é organizada em camadas: uma camada de entrada, uma ou mais camadas ocultas e uma camada de saída (DONGARE et al., 2012). Cada neurônio (ou unidade) em uma camada recebe sinais das unidades da camada anterior (ou da entrada), calcula uma soma ponderada dessas entradas, adiciona um termo de viés (*bias*), e aplica uma função de ativação não linear para produzir sua saída. Os pesos ( $w$ ) das conexões e os vieses ( $b$ ) são os parâmetros ajustáveis da rede, aprendidos durante o treinamento para minimizar o erro entre a saída predita e o valor alvo. Em uma arquitetura *feedforward* (alimentação direta), a informação flui unidirecionalmente da camada de entrada, através das camadas ocultas, até a camada de saída, sem ciclos. Esta organização permite o processamento hierárquico da informação, sendo fundamental para tarefas de classificação e regressão. A Figura 4 ilustra uma rede neural *feedforward* simples.

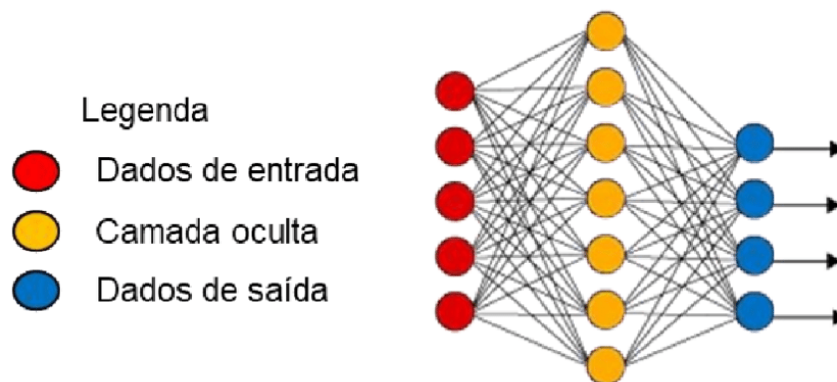


Figura 4 – Estrutura de uma rede neural *feedforward* simples, com camada de entrada, camadas ocultas e camada de saída (HORTA et al., 2021).

O processo de propagação direta (*forward propagation*) em uma rede neural consiste no cálculo da saída de cada neurônio, camada por camada, desde a entrada até a saída final (SZANDAŁA, 2021). A saída  $y$  de um neurônio é calculada aplicando-se uma função de ativação  $f$  (e.g., sigmoide, ReLU) sobre a soma ponderada das suas entradas  $x_i$  mais o viés  $b$ . Esse cálculo, repetido para todos os neurônios em todas as camadas, gera a predição final da rede para uma dada entrada. A operação básica de um neurônio é descrita pela Equação 2:

$$y = f \left( \sum_{i=1}^n w_i x_i + b \right) \quad (2)$$

O processo de retropropagação do erro (*backpropagation*) é o algoritmo padrão para treinar redes neurais *feedforward*, ajustando os pesos e vieses para minimizar uma função de perda ( $L$ , do inglês *loss function*) que mede a discrepância entre a saída predita pela rede e o valor real desejado (MAGOULAS et al., 1999). Essencialmente, o algoritmo calcula o gradiente da função de perda em relação a cada parâmetro (peso ou viés) da

rede, aplicando a regra da cadeia de forma eficiente da camada de saída para trás. Os pesos são então atualizados utilizando uma regra baseada no gradiente descendente, geralmente uma de suas variantes (e.g., Adam, RMSprop). A atualização básica de um peso  $w$  é dada pela Equação 3, onde  $\alpha$  é a taxa de aprendizado (*learning rate*), um hiperparâmetro que controla o tamanho do passo da atualização:

$$w := w - \alpha \frac{\partial L}{\partial w} \quad (3)$$

### 2.2.2 Perceptron Multicamadas (MLP)

O Perceptron Multicamadas (MLP, do inglês *Multi-Layer Perceptron*) é uma das arquiteturas fundamentais de redes neurais *feedforward* (MURTAGH, 1991). É composto por, no mínimo, três camadas: uma camada de entrada, uma ou mais camadas ocultas e uma camada de saída. Caracteriza-se por ter conexões densas (*fully connected*), onde cada neurônio de uma camada está conectado a todos os neurônios da camada subsequente. Com funções de ativação não lineares nas camadas ocultas, o MLP funciona como um aproximador universal de funções, capaz de aprender representações complexas e resolver problemas não linearmente separáveis, tanto de classificação quanto de regressão. A Figura 5 ilustra a estrutura de um MLP básico.

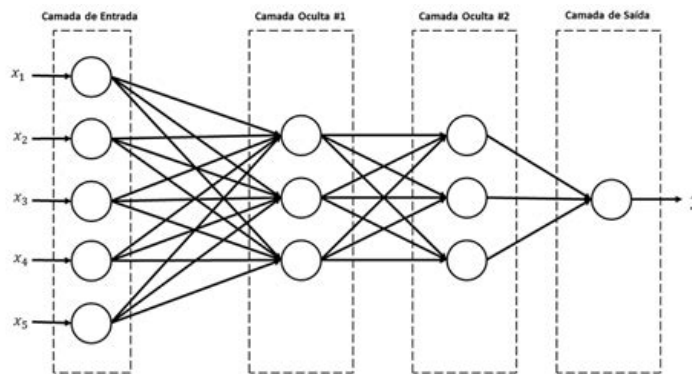


Figura 5 – Estrutura de um MLP simples com uma camada de entrada, uma camada oculta e uma camada de saída.

O MLP é versátil e foi aplicado com sucesso em diversos problemas de classificação e reconhecimento de padrões, especialmente com dados tabulares ou vetoriais de dimensionalidade moderada. No entanto, Botalb et al. (2018) destacam suas limitações ao lidar com dados que possuem estrutura espacial (como imagens) ou temporal (como séries temporais ou texto) intrínseca. O MLP trata cada entrada como independente, ignorando a topologia espacial ou a sequência temporal. Isso leva a um número muito grande de parâmetros (pesos) em dados de alta dimensão (e.g., imagens pixel a pixel) e não captura eficientemente correlações locais ou dependências sequenciais. Nesses domínios, arquiteturas especializadas como as Redes Neurais Convolucionais (CNNs) e as Redes Neu-

rais Recorrentes (Rede Neural Recorrentes (RNNs)) geralmente apresentam desempenho muito superior.

### 2.2.3 Aprendizado Profundo (*Deep Learning*)

Como mencionado (Seção 2.2), redes neurais profundas se destacam pela capacidade de aprender representações hierárquicas complexas diretamente dos dados (TIRUMALA; NARAYANAN, 2015). Camadas sucessivas transformam a representação da camada anterior em uma representação de nível superior de abstração. Embora essa profundidade seja a chave para o poder do *deep learning*, ela também intensifica desafios de treinamento, notadamente o *overfitting* e os problemas de otimização relacionados aos gradientes (desaparecimento/explosão) (PHILIPP et al., 2017). O *overfitting* (sobreajuste) ocorre quando a rede se adapta excessivamente às particularidades (incluindo ruído) dos dados de treinamento, perdendo a capacidade de generalizar para dados novos e inéditos. Os problemas de gradiente, por sua vez, podem impedir ou retardar severamente a convergência do treinamento.

Para mitigar o *overfitting* e melhorar a capacidade de generalização, diversas técnicas de regularização são empregadas. O *dropout* é uma técnica popular que desativa aleatoriamente um conjunto de neurônios (e suas conexões) durante cada etapa de treinamento, forçando a rede a aprender representações mais robustas e menos dependentes de neurônios específicos (GARBIN et al., 2020). A regularização L1 e L2 adicionam penalidades aos pesos na função de perda, incentivando pesos menores e modelos mais simples. Para estabilizar e acelerar o treinamento, especialmente em redes muito profundas, a *batch normalization* (normalização em lote) é amplamente utilizada. Ela normaliza as ativações de uma camada para terem média zero e variância unitária dentro de cada mini-lote (*mini-batch*) de treinamento, o que ajuda a manter a distribuição das ativações estável e a mitigar os problemas de gradiente (RUSIECKI, 2021).

### 2.2.4 Redes Neurais Convolucionais (CNN)

O conceito central das Redes Neurais Convolucionais (CNNs) é a operação de convolução, fundamentada no processamento de sinais e adaptada para extração de características hierárquicas em dados com topologia de grade, como imagens (YAMASHITA et al., 2018).

Formalmente, em uma camada convolucional, a entrada  $I$  (geralmente um tensor tridimensional de altura  $H$ , largura  $W$  e canais  $C$ ) é convolvida com um conjunto de filtros (ou *kernels*) aprendíveis  $K$ . Considerando uma entrada bidimensional e um filtro de dimensões  $k_1 \times k_2$ , a operação de convolução discreta no ponto  $(i, j)$  do mapa de características resultante  $S$  é dada pela Equação 4:

$$S(i, j) = (I * K)(i, j) = \sum_m \sum_n I(i + m, j + n) K(m, n) \quad (4)$$

Onde  $m$  e  $n$  variam conforme as dimensões do kernel. O compartilhamento de parâmetros (*parameter sharing*) é evidenciado pelo fato de que o mesmo kernel  $K$  é utilizado para calcular todos os pontos  $(i, j)$  do mapa de saída, reduzindo drasticamente a complexidade do modelo em comparação a camadas densas.

A dimensão espacial do mapa de características de saída depende não apenas do tamanho do kernel, mas também do preenchimento (*padding*,  $P$ ) e do passo (*stride*,  $S$ ). A largura (ou altura) de saída  $O_{dim}$  é calculada como:

$$O_{dim} = \left\lfloor \frac{I_{dim} - K_{dim} + 2P}{S} \right\rfloor + 1 \quad (5)$$

Geralmente, a operação linear de convolução é seguida imediatamente por uma função de ativação não-linear, como a *Rectified Linear Unit* (ReLU), definida por  $f(x) = \max(0, x)$ , que permite à rede aprender representações não-lineares complexas. A Figura 6 ilustra esquematicamente este processo.

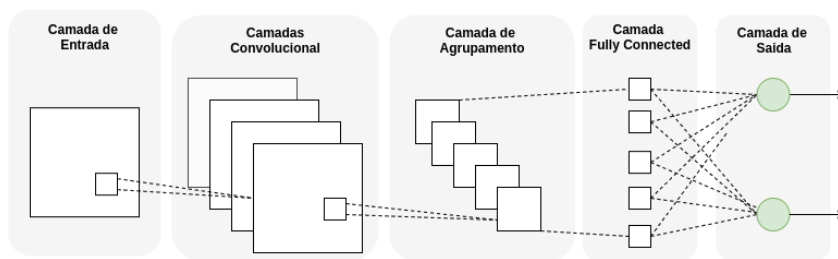


Figura 6 – Exemplo esquemático de uma camada convolucional aplicando filtros a uma imagem de entrada para gerar mapas de características.

A arquitetura típica de uma CNN intercala camadas convolucionais com camadas de *pooling* (agrupamento), como o *max pooling* (GHOLAMALINEZHAD; KHOSRAVI, 2020). As camadas de *pooling* reduzem a dimensionalidade espacial (largura e altura) dos mapas de características, tornando a representação mais compacta e robusta a pequenas translações e distorções nos padrões detectados. O *max pooling*, por exemplo, seleciona o valor máximo dentro de uma janela local, preservando a informação mais saliente. Após várias camadas convolucionais e de *pooling*, a representação de alto nível resultante é geralmente processada por camadas totalmente conectadas (semelhantes às do MLP) para realizar a classificação final ou regressão.

As CNNs revolucionaram a área de visão computacional, alcançando estado da arte em tarefas como classificação de imagens, detecção e localização de objetos, reconhecimento facial e segmentação semântica de imagens (WANG et al., 2016). Sua capacidade de aprender automaticamente características relevantes em diferentes níveis de abstração diretamente dos dados brutos (pixels) é fundamental para essas aplicações.

As CNNs apresentam vantagens claras sobre o MLP ao lidar com dados de alta dimensionalidade com estrutura espacial ou temporal local (embora mais comuns para espacial; RNNs/LSTMs são mais típicas para temporal). Enquanto o MLP requer que a entrada

seja achatada em um vetor, perdendo a estrutura espacial, e conecta cada entrada a cada neurônio da primeira camada oculta (resultando em muitos parâmetros), as CNNs exploram a localidade espacial e compartilham parâmetros através dos filtros convolucionais. Isso não só reduz significativamente o número de parâmetros, tornando o treinamento mais viável e menos propenso a *overfitting*, mas também incorpora um viés indutivo (*inductive bias*) apropriado para dados como imagens, melhorando a eficiência e a capacidade de generalização (BOTALB et al., 2018).

### 2.2.5 Redes Neurais Recorrentes e LSTM (*Long Short-Term Memory*)

As Redes Neurais Recorrentes (RNNs, do inglês *Recurrent Neural Networks*) são uma classe de redes neurais projetadas para processar dados sequenciais, modelando a probabilidade condicional de uma sequência de vetores de entrada (HEWAMALAGE et al., 2021). Diferentemente das redes *feedforward*, as RNNs possuem conexões cíclicas que permitem a persistência de um estado oculto (*hidden state*), o qual atua como uma memória da sequência processada até o momento.

No entanto, o treinamento de RNNs padrão via *Backpropagation Through Time* (BPTT) sofre com os problemas de desaparecimento e explosão de gradientes (*vanishing/exploding gradients*), o que impede a captura de dependências temporais de longo prazo. Para mitigar essa limitação, Graves (2012) consolidaram o uso das redes *Long Short-Term Memory* (LSTM).

A arquitetura LSTM substitui a unidade oculta simples por uma célula de memória complexa, controlada por mecanismos de portões (*gates*) que regulam o fluxo de informação. Formalmente, dado uma sequência de entrada  $x = (x_1, x_2, \dots, x_T)$ , a computação de uma célula LSTM no instante  $t$  envolve o cálculo de três portas: a porta de esquecimento ( $f_t$ ), a porta de entrada ( $i_t$ ) e a porta de saída ( $o_t$ ).

As dinâmicas de transição da célula são definidas pelo sistema de equações (Equação 6):

$$\begin{aligned}
 f_t &= \sigma(W_f x_t + U_f h_{t-1} + b_f) \\
 i_t &= \sigma(W_i x_t + U_i h_{t-1} + b_i) \\
 \tilde{C}_t &= \tanh(W_c x_t + U_c h_{t-1} + b_c) \\
 C_t &= f_t \odot C_{t-1} + i_t \odot \tilde{C}_t \\
 o_t &= \sigma(W_o x_t + U_o h_{t-1} + b_o) \\
 h_t &= o_t \odot \tanh(C_t)
 \end{aligned} \tag{6}$$

Onde:

□  $x_t$  é o vetor de entrada no tempo  $t$  e  $h_{t-1}$  é o estado oculto anterior;

- $W$  e  $U$  são as matrizes de pesos aprendíveis para a entrada e para as conexões recorrentes, respectivamente, e  $b$  são os vetores de viés;
- $\sigma(\cdot)$  representa a função de ativação sigmoide logística, que mapeia valores para o intervalo  $(0, 1)$ , atuando como um mecanismo de "abre/fecha" para os portões;
- $\tanh(\cdot)$  é a função tangente hiperbólica, usada para regular os valores do estado da célula e dos candidatos;
- $\odot$  denota o produto de Hadamard (multiplicação elemento a elemento).

Neste sistema, a porta de esquecimento  $f_t$  determina qual fração do estado da célula anterior  $C_{t-1}$  será preservada. A porta de entrada  $i_t$  controla a atualização da célula com novas informações provenientes do candidato  $\tilde{C}_t$ . Finalmente, o estado oculto  $h_t$  — que será passado para o próximo passo temporal ou camada seguinte — é uma versão filtrada do estado da célula  $C_t$ , regulada pela porta de saída  $o_t$ .

As LSTMs (e variantes como GRUs) tornaram-se padrão em tarefas sequenciais. Morid et al. (2023) destacam sua eficácia em previsões de séries temporais clínicas, modelando a evolução de condições de pacientes. No PLN, são fundamentais para tradução automática e análise de sentimentos (DEZNABI et al., 2021). Kalusivalingam et al. (2021) ilustram seu uso na análise de dados longitudinais, demonstrando a capacidade superior de capturar dependências complexas em comparação às RNNs clássicas.

### 2.2.6 Arquiteturas Híbridas: A Combinação CNN-LSTM

Uma estratégia avançada no aprendizado profundo envolve a fusão de diferentes arquiteturas para explorar suas forças complementares. A combinação de CNNs com LSTMs (frequentemente denotada como CNN-LSTM ou C-LSTM) consolidou-se como uma abordagem robusta para dados que possuem tanto estrutura espacial local quanto dependências sequenciais globais.

Neste paradigma híbrido, a rede é tipicamente estruturada em dois estágios sequenciais. O primeiro estágio atua como um extrator de características, utilizando camadas convolucionais para processar os dados brutos. No contexto de espectroscopia ou sinais unidimensionais, a CNN aprende a identificar padrões locais invariantes, como picos específicos, larguras de banda e formas espectrais, independentemente de pequenas variações na posição (shift espectral) ou ruído de fundo.

A saída das camadas convolucionais (os mapas de características) é então redimensionada e utilizada como entrada para o segundo estágio, composto por camadas recorrentes (LSTMs). Enquanto a CNN reduz a dimensionalidade do sinal preservando as características salientes, a LSTM processa essa representação compacta como uma sequência temporal. Isso permite que o modelo capture dependências de longo alcance entre diferentes regiões do espectro — por exemplo, correlacionando a presença de um pico na região

de impressões digitais (*fingerprint region*) com harmônicos ou estiramentos em regiões de alta frequência, uma relação que uma CNN pura (limitada pelo tamanho do seu kernel) poderia ter dificuldade em modelar globalmente.

Matematicamente, se  $x$  é o espectro de entrada, a operação pode ser descrita como:

$$y = \text{Softmax}(W_{out} \cdot \text{LSTM}(\text{CNN}(x; \theta_{cnn}); \theta_{lstm}) + b_{out}) \quad (7)$$

Onde  $\text{CNN}(\cdot)$  representa a transformação não-linear realizada pelas camadas convolucionais e de *pooling*, gerando uma sequência de vetores de características latentes que alimenta a função  $\text{LSTM}(\cdot)$ . Essa arquitetura híbrida tem demonstrado desempenho superior em diversas tarefas de classificação e regressão de séries temporais e sinais biomédicos, oferecendo um equilíbrio entre a extração robusta de características locais e a modelagem do contexto global do sinal (WANG et al., 2023; ALAMATSAZ et al., 2024; XU et al., 2020).

### 2.2.7 Aprendizado Profundo para Espectroscopia Vibracional: Desafios e Potencial

As redes neurais profundas oferecem uma capacidade sem precedentes de aprender padrões complexos e hierárquicos a partir de grandes volumes de dados, impulsionando avanços em inúmeras áreas. No entanto, seu treinamento e implementação vêm com desafios (KRICHEN, 2023). Exigem recursos computacionais significativos (hardware como GPUs/TPUs, tempo de treinamento) e grandes quantidades de dados rotulados para evitar o *overfitting*, especialmente com modelos muito profundos. O risco de *overfitting* é particularmente acentuado em domínios com dados limitados, como frequentemente ocorre em aplicações biomédicas específicas (ABDELHAFIZ et al., 2019), exigindo o uso cuidadoso de técnicas de regularização, aumento de dados (*data augmentation*) e, possivelmente, aprendizado por transferência (*transfer learning*).

Outro desafio importante é a interpretabilidade. Redes neurais profundas são frequentemente vistas como “caixas-pretas”, dificultando a compreensão de como chegam a uma determinada decisão, o que é problemático em aplicações críticas como diagnóstico médico. Avanços recentes em Inteligência Artificial Explicável (XAI, do inglês *Explainable Artificial Intelligence*) buscam desenvolver métodos para tornar as predições de modelos de *deep learning* mais transparentes e interpretáveis (LINARDATOS et al., 2020). Além disso, pesquisas em arquiteturas híbridas e otimizadas visam equilibrar desempenho com eficiência computacional e interpretabilidade (SHAH; KONDA, 2021).

A aplicação de redes neurais profundas, particularmente CNNs e, em alguns casos, LSTMs ou arquiteturas híbridas, à análise de dados espectroscópicos (como Raman e ATR-FTIR) tem se mostrado promissora para superar as limitações dos métodos tradicionais na análise biomédica. Essas técnicas permitem a extração automática de caracte-

terísticas sutis e complexas dos espectros, correlacionando-as com condições patológicas (LENG et al., 2023; KEŞIK et al., 2024). Esses estudos exemplificam como a base teórica discutida pode ser aplicada na prática. O próximo capítulo desta tese focará especificamente no desenvolvimento e validação de uma arquitetura CNN para a análise de espectros Raman, detalhando desde o pré-processamento dos dados espectrais até o projeto, treinamento e avaliação do modelo, aplicando assim os conceitos de *deep learning* a um problema concreto de diagnóstico biomédico.

## 2.3 Espectroscopia Vibracional

A espectroscopia vibracional é um conjunto de técnicas analíticas que permite identificar e caracterizar estruturas moleculares com base em suas frequências vibracionais características. Essas frequências resultam da interação das moléculas com a radiação eletromagnética (geralmente na região do infravermelho ou visível), levando a transições entre níveis de energia vibracional quantizados (CAMPANELLA et al., 2021). As vibrações moleculares, que correspondem ao movimento relativo dos átomos dentro da molécula (esticamentos, deformações angulares, etc.), são específicas para as ligações químicas e os grupos funcionais presentes. Dessa forma, os espectros vibracionais obtidos – gráficos de intensidade do sinal espectroscópico versus frequência (ou número de onda) – funcionam como uma “impressão digital molecular”, permitindo a análise qualitativa e quantitativa de compostos e sendo essenciais para a caracterização estrutural.

Historicamente, a espectroscopia vibracional tem suas raízes nas descobertas sobre as propriedades da luz e sua interação com a matéria nos séculos XIX e XX. Avanços cruciais incluem a compreensão da natureza quantizada das vibrações moleculares e as descobertas experimentais dos efeitos de absorção no infravermelho e do espalhamento inelástico da luz (efeito Raman). Esses fundamentos levaram ao desenvolvimento de técnicas instrumentais sofisticadas, como a espectroscopia Raman e a ATR-FTIR (BLUM; JOHN, 2012). Esses métodos possibilitaram a criação de espectrômetros modernos que medem a absorção ou o espalhamento de luz por moléculas de forma precisa e, frequentemente, não destrutiva. De acordo com Koç e Karabudak (2018), tais avanços consolidaram a aplicação dessas técnicas em diversos campos, incluindo química, biomedicina e ciência dos materiais.

A espectroscopia vibracional baseia-se nos princípios da mecânica quântica aplicados às vibrações moleculares. A absorção ou espalhamento de energia radiante ocorre quando a frequência da radiação coincide com a diferença de energia entre dois níveis vibracionais da molécula (SATHYANARAYANA, 2015). As frequências vibracionais características são determinadas pelas massas dos átomos envolvidos nas ligações e pela constante de força dessas ligações (que reflete sua rigidez). A energia ( $E$ ) de um fóton associado a uma transição vibracional está diretamente relacionada à sua frequência ( $\nu$ ) pela Equação de Planck (Equação 8), onde  $h$  é a constante de Planck:

$$E = h \cdot \nu \quad (8)$$

Existem várias técnicas de espectroscopia vibracional, sendo as mais comuns para análise de amostras condensadas a espectroscopia Raman e a ATR-FTIR. A espectroscopia Raman baseia-se no espalhamento inelástico da luz (espalhamento Raman), detectando as pequenas mudanças de frequência da luz espalhada que correspondem às energias vibracionais da molécula (ALI et al., 2013). Essa técnica é particularmente sensível a vibrações de ligações apolares ou simétricas e geralmente apresenta baixa interferência da água, facilitando a análise de amostras aquosas ou biológicas. Em contraste, a ATR-FTIR mede a absorção de radiação infravermelha por uma amostra em contato com um cristal de alta refração. A técnica é altamente sensível a vibrações de ligações polares (que possuem momento de dipolo variável) e é eficaz para diversos tipos de amostras (sólidos, líquidos, pastas) com mínimo preparo (SANTOS et al., 2020). A Tabela 2 resume as principais diferenças entre essas duas técnicas complementares.

Característica	Espectroscopia Raman	Espectroscopia ATR-FTIR
Fenômeno Base	Espalhamento inelástico da luz	Absorção de luz infravermelha
Sensibilidade à água	Baixa interferência	Alta interferência (absorção forte de H <sub>2</sub> O)
Sensibilidade a ligações polares	Menor (detecta mudança na polarizabilidade)	Alta (detecta mudança no momento de dipolo)
Sensibilidade a ligações apolares/simétricas	Alta	Baixa ou nula
Interferência de fluorescência	Pode ser significativa	Geralmente ausente
Profundidade de Análise	Volume iluminado (depende do foco e transparência)	Superfície (tipicamente 0.5-2 μm via onda evanescente)
Preparo da Amostra	Mínimo ou nenhum	Mínimo (contato com cristal ATR)

Tabela 2 – Comparação entre características principais da espectroscopia Raman e ATR-FTIR.

A espectroscopia vibracional possui aplicações extremamente versáteis. Na **biomedicina**, é utilizada para análise bioquímica de tecidos, células e biofluidos, permitindo a identificação de biomarcadores associados a doenças (e.g., câncer, infecções) e o monitoramento de respostas a tratamentos, contribuindo para o diagnóstico clínico (SINGH et al., 2012). Na **química**, é uma ferramenta padrão para identificação de compostos orgânicos e inorgânicos, elucidação estrutural, estudo de cinética de reações e controle de qualidade (FOURNIER et al., 2009). Na **ciência dos materiais**, a espectroscopia vibracional é

aplicada para caracterizar a composição química, estrutura cristalina, orientação molecular e propriedades de polímeros, semicondutores, cerâmicas e outros materiais avançados (BALAN et al., 2019).

### 2.3.1 Espectroscopia Raman

A espectroscopia Raman é uma técnica analítica poderosa baseada no fenômeno de espalhamento inelástico da luz, conhecido como efeito Raman, descoberto por C.V. Raman em 1928. Quando um feixe de luz monocromática intensa (geralmente de um laser) incide sobre uma amostra, a maior parte da luz é espalhada elasticamente (espalhamento Rayleigh), mantendo a mesma frequência da luz incidente. No entanto, uma pequena fração da luz é espalhada inelasticamente, interagindo com os modos vibracionais das moléculas da amostra. Nesse processo, os fótons espalhados podem perder energia para excitar uma vibração molecular (espalhamento Raman Stokes) ou ganhar energia de uma vibração já excitada (espalhamento Raman anti-Stokes). As diferenças de frequência entre a luz incidente e a luz espalhada inelasticamente são chamadas de deslocamentos Raman (*Raman shifts*) e correspondem diretamente às frequências vibracionais da molécula (GARDINER, 1989). O espectro Raman (intensidade do sinal vs. deslocamento Raman) fornece, assim, informações detalhadas sobre a composição química e a estrutura molecular da amostra.

O processo experimental da espectroscopia Raman tipicamente envolve: 1) Uma fonte de excitação: um laser monocromático de alta intensidade (e.g., visível ou infravermelho próximo). 2) Sistema de coleta: ópticas para direcionar o laser para a amostra e coletar a luz espalhada. 3) Filtros ópticos: essenciais para rejeitar a intensa radiação Rayleigh e permitir a passagem apenas do sinal Raman (muito mais fraco). 4) Dispensor de frequência: um espectrômetro (e.g., com grade de difração) para separar a luz Raman coletada de acordo com seu comprimento de onda (ou deslocamento Raman). 5) Detector sensível: geralmente um Dispositivo de Carga Acoplada (CCD) resfriado para registrar o espectro com alta sensibilidade e baixo ruído (BAUSINGER, 2015).

Entre as vantagens da espectroscopia Raman, destacam-se:

- ❑ **Análise não destrutiva e sem contato:** Geralmente não danifica a amostra.
- ❑ **Baixa sensibilidade à água:** Ideal para amostras biológicas e soluções aquosas, pois a água é um espalhador Raman fraco.
- ❑ **Preparo mínimo da amostra:** Muitas amostras podem ser analisadas diretamente, em diferentes estados físicos (sólido, líquido, gás).
- ❑ **Informação estrutural rica:** Fornece espectros com picos geralmente estreitos e bem resolvidos, úteis para identificação e análise estrutural.

- ❑ **Versatilidade de amostragem:** Pode ser acoplada a microscópios (microspectroscopia Raman) para análise espacialmente resolvida ou a fibras ópticas para análise remota.

No entanto, a espectroscopia Raman também possui algumas limitações importantes:

- ❑ **Sinal Raman fraco:** O espalhamento Raman é intrinsecamente ineficiente (apenas 1 em  $10^6$ - $10^8$  fótons incidentes sofre espalhamento Raman), exigindo fontes de laser potentes e detectores sensíveis.
- ❑ **Interferência de fluorescência:** Amostras que fluorescem sob a excitação do laser podem gerar um fundo intenso que mascara o sinal Raman. Este é um problema comum em amostras biológicas ou com impurezas (WEI et al., 2015). Técnicas como o uso de lasers de excitação no infravermelho próximo (NIR) podem mitigar a fluorescência.
- ❑ **Aquecimento da amostra:** Lasers de alta potência podem aquecer ou até degradar amostras sensíveis ou absorventes.
- ❑ **Sensibilidade:** Pode ser menos sensível que a espectroscopia de absorção no infravermelho para detectar espécies em baixas concentrações, especialmente se estas possuírem baixa polarizabilidade.

### 2.3.2 Espectroscopia ATR-FTIR

A espectroscopia ATR-FTIR (*Attenuated Total Reflectance - Fourier Transform Infrared Spectroscopy*) é uma técnica de espectroscopia de absorção no infravermelho amplamente utilizada que permite a análise de amostras com mínimo ou nenhum preparo (RAMER; LENDL, 2006). Ela combina o princípio da reflexão total atenuada (ATR) com a eficiência da espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR). Na técnica ATR, um feixe de radiação infravermelha é direcionado através de um cristal com alto índice de refração (elemento ATR, e.g., diamante, germânio, ZnSe) em um ângulo maior que o ângulo crítico para reflexão interna total. Quando a amostra é colocada em contato íntimo com a superfície do cristal ATR, uma onda eletromagnética não propagante, chamada onda evanescente, penetra uma pequena distância (tipicamente da ordem de micrômetros) na amostra. Se a amostra absorver radiação infravermelha em frequências correspondentes às suas vibrações moleculares, a intensidade da onda evanescente será atenuada nessas frequências. A radiação refletida internamente no cristal, agora atenuada seletivamente pela amostra, é direcionada ao detector do espectrômetro FTIR, que registra o espectro de absorção da superfície da amostra.

A profundidade de penetração ( $d_p$ ) da onda evanescente na amostra, definida como a distância na qual a intensidade da onda cai para  $1/e$  de seu valor na superfície, é um

parâmetro crucial na ATR e depende do comprimento de onda da radiação ( $\lambda$ ), do ângulo de incidência ( $\theta$ ) e dos índices de refração do cristal ATR ( $n_1$ ) e da amostra ( $n_2$ ), conforme descrito pela Equação 9 (CHAN; KAZARIAN, 2016):

$$d_p = \frac{\lambda}{2\pi n_1 \sqrt{\sin^2 \theta - (n_2/n_1)^2}} \quad (9)$$

onde:

- ❑  $\lambda$  é o comprimento de onda da radiação incidente no vácuo;
- ❑  $\theta$  é o ângulo de incidência do feixe no cristal ATR;
- ❑  $n_1$  é o índice de refração do cristal ATR;
- ❑  $n_2$  é o índice de refração da amostra.

Tipicamente,  $d_p$  varia de 0.5 a 2  $\mu\text{m}$  na região do infravermelho médio, tornando a ATR uma técnica de análise de superfície.

A espectroscopia ATR-FTIR apresenta várias características vantajosas:

- ❑ **Preparo mínimo da amostra:** Permite a análise direta de sólidos (pós, filmes, tecidos), líquidos e pastas, simplesmente pressionando a amostra contra o cristal ATR (LIU; KAZARIAN, 2022).
- ❑ **Rapidez e facilidade de uso:** A aquisição do espectro é rápida (segundos a minutos) e a operação do acessório ATR é geralmente simples.
- ❑ **Análise de amostras opacas ou espessas:** Supera as limitações da espectroscopia de transmissão FTIR para amostras que não transmitem luz infravermelha.
- ❑ **Boa reprodutibilidade:** O caminho óptico efetivo é determinado pela profundidade de penetração, que é relativamente constante, levando a espectros quantitativos mais reprodutíveis do que técnicas como pastilhas de KBr.
- ❑ **Alta sensibilidade para ligações polares:** Como a espectroscopia no infravermelho em geral, é excelente para detectar grupos funcionais polares.

Entretanto, há algumas limitações a considerar:

- ❑ **Análise superficial:** A informação obtida refere-se apenas à camada superficial da amostra em contato com o cristal. Isso pode não ser representativo da composição global de amostras heterogêneas (PRATI et al., 2017).
- ❑ **Necessidade de bom contato:** É crucial garantir um contato íntimo e uniforme entre a amostra e o cristal ATR para obter espectros de boa qualidade e reprodutíveis. Amostras muito duras ou irregulares podem ser difíceis de analisar.

- ❑ **Sensibilidade à água:** A água absorve fortemente na região do infravermelho, podendo mascarar sinais de interesse em amostras úmidas ou aquosas, embora a pequena profundidade de penetração às vezes minimize esse problema em comparação com a transmissão.
- ❑ **Limpeza do cristal:** O cristal ATR deve ser limpo cuidadosamente entre as amostras para evitar contaminação cruzada.
- ❑ **Artefatos espectrais:** A dependência da profundidade de penetração com o comprimento de onda ( $d_p \propto \lambda$ ) pode distorcer a intensidade relativa das bandas em comparação com espectros de transmissão, exigindo correções (correção ATR) para comparações diretas.

## 2.4 COVID-19

A pandemia de COVID-19, causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), impactou profundamente a saúde pública global e a pesquisa científica desde seu surgimento em 2019. Isso criou uma demanda urgente por métodos diagnósticos rápidos, precisos e acessíveis para identificar indivíduos infectados, controlar a disseminação do vírus e orientar o tratamento eficaz dos pacientes (SREEPADMANABH et al., 2020; LIU et al., 2020). A necessidade crítica de testes diagnósticos foi acompanhada por um esforço sem precedentes no desenvolvimento de vacinas e terapias, impulsionando avanços em biotecnologia e na adaptação da infraestrutura de saúde global.

Nesse contexto desafiador, tecnologias emergentes como o aprendizado de máquina (ML) e a espectroscopia vibracional desempenharam papéis promissores na busca por soluções diagnósticas inovadoras para a COVID-19. Essas abordagens visam permitir a identificação de biomarcadores virais ou das alterações bioquímicas induzidas pelo vírus em amostras biológicas. Guleken et al. (2022b) destacam como técnicas de espectroscopia, quando combinadas com algoritmos de ML, podem facilitar a triagem rápida de pacientes ao identificar padrões espectrais característicos associados à infecção por SARS-CoV-2. De modo semelhante, Khan e Rehman (2020) discutem o potencial da espectroscopia para detectar “assinaturas moleculares” do vírus ou da resposta do hospedeiro, enquanto o ML aumenta a precisão e a velocidade da análise desses dados complexos, especialmente em cenários de alta demanda ou com recursos limitados.

Técnicas específicas como a espectroscopia Raman e a ATR-FTIR têm demonstrado potencial significativo no diagnóstico da COVID-19, permitindo a análise de amostras biológicas de fácil coleta, como saliva e sangue. Nascimento et al. (2022) realizaram diagnósticos não invasivos de COVID-19 a partir de espectros FTIR de amostras de saliva, utilizando análise multivariada para diferenciar amostras positivas e negativas com boa acurácia. De forma análoga, Delrue et al. (2023) exploraram a análise espectral de

amostras de saliva coletadas com swabs usando ATR-FTIR, destacando a capacidade da técnica para identificar padrões moleculares associados à infecção viral, com potencial para diagnósticos rápidos em ambientes clínicos.

Contudo, a translação da espectroscopia vibracional para o diagnóstico rotineiro da COVID-19 ainda enfrenta desafios importantes, como a variabilidade inerente às amostras biológicas (que pode afetar a reprodutibilidade dos espectros) e a necessidade de validações clínicas rigorosas e em larga escala antes da adoção generalizada. Mardian et al. (2021) observam que limitações relacionadas à padronização de protocolos, validações externas independentes e considerações regulatórias representam barreiras significativas à implementação clínica ampla de novos métodos diagnósticos. Além disso, Martins et al. (2024) reforçam a importância crucial de estudos de validação multicêntricos e em larga escala para garantir a robustez, reprodutibilidade e a acurácia dos resultados em populações diversas e em diferentes contextos clínicos.

Para uma melhor compreensão das diferentes abordagens diagnósticas disponíveis para a COVID-19, é útil examinar as características principais de cada método:

❑ **Reação em Cadeia da Polimerase com Transcriptase Reversa (RT-PCR)**

**(Padrão-ouro molecular):** Considerado o método de referência devido à sua alta sensibilidade e especificidade, o RT-PCR requer infraestrutura laboratorial especializada, reagentes específicos e apresenta custo relativamente elevado. O tempo de processamento varia de horas a dias, dependendo da logística envolvida, o que pode limitar sua aplicação em cenários de triagem rápida.

❑ **Espectroscopia combinada com *Machine Learning* (Raman e ATR-FTIR):**

Estas técnicas emergentes oferecem potencial para diagnóstico rápido sem necessidade de reagentes específicos, com análise direta de biomarcadores e menor custo por teste. No entanto, ainda enfrentam desafios relacionados à variabilidade amostral e necessitam de validação clínica robusta. A sensibilidade pode variar significativamente, e a implementação requer modelos computacionais sofisticados. O tempo de resultado pode variar de minutos a horas, dependendo do fluxo de trabalho estabelecido.

❑ **Métodos de imagem (Tomografia Computadorizada e Radiografia de Tórax):**

Proporcionam resultados em minutos e permitem avaliar tanto a presença quanto a gravidade do envolvimento pulmonar. Contudo, apresentam baixa especificidade, uma vez que os achados radiológicos podem ser indistinguíveis de outras pneumonias virais ou bacterianas. Adicionalmente, envolvem exposição à radiação, têm alto custo (especialmente a TC) e limitada acessibilidade. Não são eficazes para detectar infecções precoces ou assintomáticas.

- **Testes rápidos de antígeno:** Destacam-se pela rapidez (15-30 minutos), baixo custo e possibilidade de uso descentralizado no ponto de atendimento. Entretanto, apresentam sensibilidade inferior ao RT-PCR, resultando em maior número de falsos negativos, particularmente em casos de baixa carga viral (pacientes assintomáticos ou nos estágios iniciais/finais da infecção). O desempenho também pode variar com o surgimento de novas variantes virais, e existe risco de erro na coleta da amostra pelo próprio usuário.

### 2.4.1 Soluções para Detecção e Diagnóstico

Atualmente, as soluções emergentes para detecção e diagnóstico da COVID-19 incluem abordagens que integram espectroscopia vibracional e aprendizado de máquina, oferecendo alternativas promissoras aos métodos convencionais como o RT-PCR. Estudos recentes demonstram o uso eficaz dessas técnicas combinadas para identificar biomarcadores associados à infecção por SARS-CoV-2 em biofluidos e para diferenciar amostras positivas de negativas com alta velocidade e potencial de automação. Por exemplo, Karunakaran et al. (2022) aplicaram a espectroscopia Raman para análise de saliva, combinada com algoritmos de aprendizado profundo (*deep learning*), alcançando alta precisão na classificação de amostras positivas e negativas. De forma semelhante, Carlomagno et al. (2021) exploraram assinaturas Raman da saliva para detectar não apenas a infecção ativa, mas também evidências de infecções passadas por SARS-CoV-2, utilizando modelos de ML para otimizar a classificação. Essas abordagens destacam o potencial disruptivo dessas tecnologias para o desenvolvimento de diagnósticos rápidos, não invasivos e de baixo custo, com implicações significativas para o gerenciamento de pandemias e o acesso ao diagnóstico.

A integração de diferentes algoritmos de ML com dados espectroscópicos tem sido explorada para otimizar o diagnóstico da COVID-19. Nesse contexto, um estudo que compõe parte dos resultados desta dissertação (JR et al., 2023) investigou a aplicação de técnicas como Máquinas de Vetores de Suporte (Máquina de Vetores de Suporte (SVM)) e Florestas Aleatórias (Random Forests (RF)) em espectros Raman de soro sanguíneo, mas demonstrou a superioridade de uma arquitetura de Redes Neurais Convolucionais (CNN) para identificar padrões característicos do SARS-CoV-2 com alta acurácia, evidenciando o potencial do aprendizado profundo sobre abordagens clássicas. De forma complementar, AlJame et al. (2021) utilizaram modelos baseados em RF e algoritmos de *deep learning* para processar dados espectrais de amostras respiratórias e diferenciar pacientes com COVID-19 de controles saudáveis ou com outras infecções respiratórias. Essas abordagens demonstram a flexibilidade e o poder dos diferentes modelos de ML, em especial das redes profundas, para extrair informações diagnósticas de dados espectrais complexos.

As soluções baseadas em espectroscopia combinada com ML apresentam vantagens potenciais significativas, especialmente em contextos que exigem diagnósticos rápidos, de

baixo custo e em larga escala. Uma vantagem chave é a eliminação da necessidade de reagentes específicos e consumíveis caros associados aos testes moleculares, o que pode reduzir custos e simplificar a logística, como observado por Karunakaran et al. (2022). Além disso, a rapidez da análise espectral e do processamento por ML permite resultados quase em tempo real. Delrue et al. (2023) destacam que esses métodos têm potencial para serem implementados em plataformas portáteis ou de baixo custo, facilitando o acesso ao diagnóstico em regiões com recursos limitados ou em pontos de atendimento (*point-of-care*), ampliando o alcance da triagem populacional.

### 2.4.2 Limitações Atuais

Embora as técnicas de espectroscopia combinadas com ML sejam promissoras, enfrentam desafios técnicos que atualmente limitam sua aplicabilidade clínica rotineira para a COVID-19. Conforme observado por Mardian et al. (2021), a variabilidade biológica entre indivíduos e a complexidade da matriz das amostras (saliva, sangue) introduzem variações e ruídos nos espectros que podem dificultar a identificação de biomarcadores específicos e robustos. Além disso, Delrue et al. (2023) apontam que a sensibilidade pode ser um fator limitante, especialmente em amostras com baixa carga viral ou quando se utilizam instrumentos portáteis de menor performance. A necessidade de padronização rigorosa dos protocolos experimentais (coleta, armazenamento, medição) e controle de fatores como temperatura e homogeneidade da amostra também é crucial para garantir a reprodutibilidade e a precisão dos diagnósticos.

Os modelos de ML aplicados a esses dados também enfrentam seus próprios desafios. A necessidade de bases de dados grandes, bem caracterizadas e diversificadas (incluindo diferentes populações, variantes virais, comorbidades) é fundamental para treinar modelos robustos e generalizáveis, mas nem sempre estão disponíveis, como destacado por Syeda et al. (2021). O risco de *overfitting* é considerável, especialmente com dados limitados ou com desbalanceamento de classes (muito mais amostras negativas que positivas, por exemplo), o que pode levar a um desempenho artificialmente alto no conjunto de treinamento, mas ruim em dados novos (REHMAN et al., 2021). A interpretabilidade dos modelos de *deep learning* (“caixa-preta”) também pode ser uma barreira para a aceitação clínica.

Além das limitações técnicas, a implementação em larga escala de diagnósticos baseados em ML e espectroscopia exige atenção a questões éticas, regulatórias e de segurança. A privacidade e a segurança dos dados de saúde dos pacientes são primordiais, exigindo medidas robustas de anonimização, controle de acesso e conformidade com regulamentações como GDPR ou LGPD (KAISSIS et al., 2021). Adicionalmente, Rehman et al. (2021) ressaltam a importância crítica de validações clínicas independentes e rigorosas, seguindo diretrizes regulatórias (como FDA, ANVISA), para garantir que esses métodos sejam não apenas precisos, mas também seguros e confiáveis para o uso em pacientes, minimizando o risco de diagnósticos incorretos e suas consequências.

A Tabela 3 resume algumas das principais limitações comparativas entre os métodos diagnósticos discutidos.

Abordagem	Principais Limitações Técnicas	Considerações para Implementação
Espectroscopia (Raman/ATR-FTIR)	Variabilidade amostral, ruído espectral, sensibilidade (baixa carga viral), interferências (fluorescência, água)	Padronização de protocolos, calibração de instrumentos, controle de qualidade
Aprendizado de Máquina (ML)	Necessidade de dados grandes/diversos/rotulados, risco de <i>overfitting</i> , interpretabilidade (modelos complexos)	Validação clínica robusta, generalização para novas populações/variantes, monitoramento contínuo
Métodos Tradicionais (RT-PCR)	Tempo de processamento, custo, necessidade de infraestrutura/reagentes, logística complexa	Alta confiabilidade estabelecida, mas menos adaptável a cenários de triagem rápida/baixo custo

Tabela 3 – Comparação de limitações entre abordagens diagnósticas para COVID-19.

## 2.5 SHAP: SHapley Additive exPlanations

A crescente complexidade dos modelos de aprendizado de máquina, particularmente de arquiteturas de aprendizado profundo, levou à necessidade de métodos que possam explicar suas previsões de forma interpretável. A área de Inteligência Artificial Explicável (XAI) surgiu para abordar esse desafio, sendo especialmente crítica em domínios sensíveis como diagnóstico médico, onde a compreensão das decisões do modelo é fundamental para aceitação clínica e conformidade regulatória.

O SHAP (SHapley Additive exPlanations) (LUNDBERG; LEE, 2017b) é uma das técnicas mais robustas e teoricamente fundamentadas de XAI, fornecendo explicações consistentes e localmente precisas para qualquer modelo de aprendizado de máquina. O método é baseado nos valores de Shapley da teoria dos jogos cooperativos (SHAPLEY, 1953), adaptados para o contexto de explicabilidade de modelos preditivos.

### 2.5.1 Fundamentos Teóricos: Valores de Shapley

Os valores de Shapley foram originalmente propostos por Lloyd Shapley em 1953 como uma solução para o problema de distribuição justa de recompensas em jogos cooperativos. No contexto de XAI, o "jogo" consiste em prever a saída de um modelo para uma determinada instância, e os "jogadores" são as características (features) de entrada.

Formalmente, dado um modelo  $f$  e uma entrada  $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_M)$  com  $M$  características, o valor de Shapley  $\phi_i$  para a característica  $i$  é definido como:

$$\phi_i = \sum_{S \subseteq F \setminus \{i\}} \frac{|S|!(M - |S| - 1)!}{M!} [f_{S \cup \{i\}}(\mathbf{x}_{S \cup \{i\}}) - f_S(\mathbf{x}_S)] \quad (10)$$

onde:

- $F = \{1, 2, \dots, M\}$  é o conjunto de todas as características;
- $S$  é um subconjunto de características que não inclui  $i$ ;
- $f_S(\mathbf{x}_S)$  representa a predição do modelo quando apenas as características em  $S$  são conhecidas;
- $|S|$  denota a cardinalidade do conjunto  $S$ .

A Equação 10 calcula a contribuição marginal média da característica  $i$  considerando todas as possíveis ordens em que as características podem ser adicionadas ao modelo. O termo  $\frac{|S|!(M - |S| - 1)!}{M!}$  representa o peso de cada coalizão possível.

## 2.5.2 Propriedades Axiomáticas

Os valores de Shapley são a única solução que satisfaz simultaneamente um conjunto de propriedades desejáveis, tornando-os teoricamente únicos para atribuição de importância:

1. **Eficiência (Efficiency)**: A soma das contribuições de todas as características deve ser igual à diferença entre a predição do modelo para a instância e o valor de predição médio (baseline):

$$\sum_{i=1}^M \phi_i = f(\mathbf{x}) - E[f(\mathbf{X})] \quad (11)$$

2. **Simetria (Symmetry)**: Se duas características contribuem igualmente para todas as possíveis coalizões, seus valores de Shapley devem ser idênticos:

$$f_{S \cup \{i\}}(\mathbf{x}_{S \cup \{i\}}) = f_{S \cup \{j\}}(\mathbf{x}_{S \cup \{j\}}) \quad \forall S \subseteq F \setminus \{i, j\} \implies \phi_i = \phi_j \quad (12)$$

3. **Característica Nula (Dummy)**: Se uma característica não contribui para a predição em nenhuma coalizão, seu valor de Shapley deve ser zero:

$$f_{S \cup \{i\}}(\mathbf{x}_{S \cup \{i\}}) = f_S(\mathbf{x}_S) \quad \forall S \subseteq F \setminus \{i\} \implies \phi_i = 0 \quad (13)$$

4. **Aditividade (Additivity)**: Para um modelo combinado  $f + g$ , o valor de Shapley de uma característica deve ser a soma dos valores de Shapley em cada modelo individual:

$$\phi_i^{f+g} = \phi_i^f + \phi_i^g \quad (14)$$

Estas propriedades garantem que os valores SHAP fornecem uma atribuição justa, consistente e matematicamente fundamentada da importância de cada característica.

### 2.5.3 Kernel SHAP: Aproximação Eficiente

O cálculo exato dos valores de Shapley conforme a Equação 10 tem complexidade computacional  $O(2^M)$ , tornando-se intratável para problemas com muitas características. Para contornar essa limitação, Lundberg e Lee (2017b) propuseram o Kernel SHAP, um método de aproximação eficiente baseado em regressão ponderada.

A ideia central do Kernel SHAP é aproximar o modelo original  $f$  por um modelo linear explicativo local  $g$  da forma:

$$g(\mathbf{z}') = \phi_0 + \sum_{i=1}^M \phi_i z'_i \quad (15)$$

onde  $\mathbf{z}' \in \{0, 1\}^M$  é um vetor binário indicando a presença (1) ou ausência (0) de cada característica, e  $\phi_0 = E[f(\mathbf{X})]$  é o valor de predição médio.

Os coeficientes  $\phi_i$  são estimados minimizando a seguinte função objetivo ponderada:

$$\min_{\phi} \sum_{\mathbf{z}' \in \{0,1\}^M} [f(\mathbf{h}_x(\mathbf{z}')) - g(\mathbf{z}')]^2 \pi(\mathbf{z}') \quad (16)$$

onde:

- $\mathbf{h}_x(\mathbf{z}')$  é uma função que mapeia o vetor binário  $\mathbf{z}'$  de volta ao espaço original de características;
- $\pi(\mathbf{z}')$  é o kernel SHAP, definido como:

$$\pi(\mathbf{z}') = \frac{(M-1)}{\binom{M}{|\mathbf{z}'|} |\mathbf{z}'| (M - |\mathbf{z}'|)} \quad (17)$$

O kernel SHAP atribui pesos maiores às coalizões com poucos elementos ou com quase todos os elementos, e pesos menores às coalizões intermediárias, refletindo a estrutura combinatória dos valores de Shapley.

### 2.5.4 DeepSHAP: Adaptação para Redes Neurais Profundas

Para redes neurais profundas, o cálculo dos valores SHAP pode ser ainda mais desafiador devido à natureza composicional e não linear dessas arquiteturas. O DeepSHAP (LUNDBERG; LEE, 2017b) é uma variante especializada que combina ideias do SHAP com o método DeepLIFT (SHRIKUMAR et al., 2017), proporcionando aproximações eficientes e de alta qualidade para modelos de aprendizado profundo.

O DeepSHAP utiliza uma abordagem de propagação reversa (backpropagation) através da rede neural, decompondo recursivamente a contribuição de cada característica camada por camada. Para uma camada totalmente conectada com função de ativação linear, a contribuição  $\Delta y$  de uma entrada  $x$  pode ser decomposta como:

$$\Delta y = y - y_0 = \sum_i w_i (x_i - x_{i,0}) \quad (18)$$

onde  $y_0$  é a saída de referência (baseline) e  $x_{i,0}$  são as entradas de referência.

Para funções de ativação não lineares, o DeepSHAP utiliza regras de propagação específicas que preservam as propriedades de eficiência e consistência. O método propaga os valores de contribuição através de camadas convolucionais, de pooling, recorrentes e outras, tornando-o aplicável a arquiteturas complexas como CNN, LSTM e suas variantes híbridas.

### 2.5.5 Vantagens do SHAP em Relação a Outros Métodos

O SHAP apresenta várias vantagens em comparação com outros métodos de explicabilidade:

- ❑ **Fundamentação Teórica Sólida:** Baseado na teoria dos jogos cooperativos com propriedades axiomáticas bem definidas, ao contrário de métodos heurísticos.
- ❑ **Model-Agnostic:** O Kernel SHAP pode ser aplicado a qualquer modelo de aprendizado de máquina (árvores de decisão, redes neurais, SVMs, etc.).
- ❑ **Consistência Local:** Sempre que um modelo muda de forma que uma característica tenha maior impacto, o valor SHAP dessa característica não diminui.
- ❑ **Explicações Aditivas:** A soma dos valores SHAP resulta exatamente na diferença entre a predição e o valor baseline, proporcionando uma explicação completa.
- ❑ **Interpretação Unificada:** SHAP unifica e generaliza vários métodos de explicabilidade anteriores, incluindo LIME (RIBEIRO et al., 2016), DeepLIFT (SHRIKUMAR et al., 2017) e Layer-wise Relevance Propagation (BACH et al., 2015).

### 2.5.6 Aplicações em Análise Espectroscópica

No contexto de análise espectroscópica, particularmente em espectroscopia ATR-FTIR, o SHAP é especialmente valioso. Cada característica de entrada corresponde a um número de onda específico, e os valores SHAP indicam quais regiões do espectro (e, conseqüentemente, quais grupos funcionais ou biomoléculas) são mais relevantes para a classificação.

A aplicação do SHAP a espectros permite:

1. **Identificação de Biomarcadores:** Regiões espectrais com altos valores SHAP podem indicar biomarcadores relevantes para a condição estudada.
2. **Validação de Modelos:** Verificar se o modelo está utilizando regiões biologicamente plausíveis, evitando que capture artefatos ou ruídos.

3. **Comparação com Conhecimento Especialista:** Os resultados SHAP podem ser comparados com bandas de absorção conhecidas na literatura espectroscópica.
4. **Aumento da Confiança Clínica:** A demonstração de que o modelo foca em regiões interpretáveis aumenta a aceitação por profissionais de saúde.

Esta abordagem é particularmente relevante em aplicações de diagnóstico médico baseado em espectroscopia, onde a interpretabilidade não é apenas desejável, mas frequentemente um requisito regulatório para adoção clínica.

## 2.6 Trabalhos Relacionados

Nesta seção, apresentamos uma revisão de trabalhos relevantes que exploram a integração de aprendizado de máquina (ML) com técnicas de espectroscopia vibracional (Raman e ATR-FTIR), incluindo aplicações específicas para diagnóstico médico, com ênfase na detecção de COVID-19 e outros avanços diagnósticos recentes.

### 2.6.1 Aprendizado de Máquina e Espectroscopia Vibracional

A combinação de espectroscopia vibracional, especialmente a técnica de reflectância total atenuada (ATR-FTIR), com algoritmos de aprendizado de máquina tem sido extensivamente explorada para o diagnóstico de uma ampla gama de doenças, principalmente no campo da oncologia e da infectologia. A capacidade dessa abordagem de identificar “assinaturas” bioquímicas em biofluidos de forma rápida e minimamente invasiva é seu principal atrativo.

A espectroscopia Raman tem sido amplamente explorada em diagnósticos médicos devido à sua capacidade de fornecer informações detalhadas sobre a composição molecular de amostras biológicas. Hanna et al. (2022) discutem as aplicações atuais da espectroscopia Raman no diagnóstico do câncer de mama, abordando os desafios e perspectivas futuras. O estudo destaca o potencial da técnica para identificar transformações bioquímicas precoces em tecidos malignos, auxiliando no diagnóstico precoce e no tratamento personalizado.

No contexto oncológico, múltiplos estudos demonstram o potencial da espectroscopia ATR-FTIR. Delrue et al. (2025) revisam o uso da técnica em biópsias líquidas para a detecção de tumores sólidos, como os de mama, ovário, próstata e pulmão. Os autores destacam que, apesar do grande potencial para monitoramento em tempo real da doença, a reprodutibilidade dos resultados ainda é um desafio a ser superado para a translação clínica. De forma semelhante, a revisão de escopo realizada por Alajaji et al. (2025) foca no diagnóstico e prognóstico de câncer de cabeça e pescoço. Eles ressaltam que a integração da espectroscopia de infravermelho com aprendizado de máquina pode superar as limita-

ções do diagnóstico histopatológico padrão, alcançando sensibilidade e especificidade de até 100% em aplicações para diagnóstico de câncer oral.

Aplicações específicas também apresentam resultados notáveis. Sitnikova et al. (2020) utilizaram a espectroscopia ATR-FTIR em soro sanguíneo para detectar o câncer de mama. Combinando a análise de componentes principais (PCA) com a regressão de componentes principais (PCR), o estudo alcançou uma sensibilidade de 92,3% e uma especificidade de 87,1%, valores comparáveis aos da mamografia e ultrassonografia. Em outra frente, Butler et al. (2019) desenvolveram uma tecnologia de ATR-FTIR de alto rendimento para a triagem de câncer cerebral a partir de amostras de soro. O método demonstrou uma capacidade de diferenciar pacientes com câncer de controles saudáveis com sensibilidade de 93,2% e especificidade de 92,8%, mostrando-se uma ferramenta promissora para agilizar o acesso dos pacientes a exames de imagem.

Outros estudos, como o de Lasalvia et al. (2023), utilizaram espectroscopia FTIR em conjunto com algoritmos de ML para discriminar entre células saudáveis e cancerosas. Os autores aplicaram técnicas de classificação, como SVM e Florestas Aleatórias (RF), obtendo resultados promissores na identificação de células malignas. De maneira similar, Hasbi et al. (2022) focaram em técnicas de reconhecimento de padrões aplicadas à análise espectral para a classificação de doenças humanas, demonstrando que algoritmos de ML podem melhorar significativamente a precisão diagnóstica ao extrair informações relevantes dos espectros.

Expandindo o escopo para além da oncologia, doenças metabólicas crônicas também têm sido alvo de investigação. Caixeta et al. (2023) exploraram o uso de ATR-FTIR salivar acoplado a classificadores SVM e LDA para o rastreamento de Diabetes Mellitus tipo 2. O estudo identificou que bandas espectrais associadas a lipídios e proteínas ( $2962$ ,  $1641$  e  $1073\text{ cm}^{-1}$ ) apresentaram áreas maiores em pacientes diabéticos. O classificador SVM obteve o melhor desempenho, com sensibilidade de 93,3% e acurácia de 87%, destacando o potencial da plataforma como uma ferramenta de triagem não invasiva e livre de reagentes para monitoramento glicêmico.

Além de aplicações em oncologia, a combinação de espectroscopia e ML tem sido investigada para doenças infecciosas. Yin et al. (2021) avaliaram a eficiência da espectroscopia Raman associada a algoritmos de ML para a triagem primária de COVID-19 a partir de amostras de soro. Utilizando algoritmos como a Máquina de Vetores de Suporte (SVM) e Redes Neurais Artificiais (RNA), os autores conseguiram distinguir entre amostras positivas e negativas com alta precisão, evidenciando a eficácia da combinação dessas técnicas para este fim.

Silva et al. (2020) investigaram a detecção do vírus HIV em amostras de plasma sanguíneo de gestantes. Utilizando um algoritmo genético associado à análise de discriminante linear (GA-LDA), o estudo obteve 83% de sensibilidade e 92% de especificidade, demonstrando o potencial do método como uma ferramenta de triagem rápida e de baixo custo.

Em um estudo de prova de conceito com modelo animal, Oliveira et al. (2023) exploraram a detecção do vírus Zika em amostras de saliva. A análise espectral combinada com modelos como LDA e SVM permitiu uma discriminação de 100% entre os grupos infectados e controle, sugerindo que a saliva pode ser um biofluido viável para o diagnóstico não invasivo de doenças virais sistêmicas.

Seguindo uma metodologia análoga para a detecção de outro arbovírus, Guevara-Vega et al. (2024) utilizaram uma plataforma biofotônica portátil de ATR-FTIR para detectar a infecção pelo vírus Chikungunya em amostras de saliva de um modelo murino. Ao aplicar algoritmos de inteligência artificial, o estudo demonstrou que o modelo de SVM foi capaz de discriminar os animais infectados com 85% de acurácia, 83% de sensibilidade e 86% de especificidade, reforçando o potencial da espectroscopia salivar para o diagnóstico não invasivo e de baixo custo de doenças virais.

Uma vertente inovadora na literatura recente busca superar as limitações das técnicas tradicionais de *Machine Learning* (consideradas de “baixo nível” por analisarem apenas atributos físicos como similaridade e distribuição) através de abordagens de classificação de “alto nível”, que incorporam propriedades topológicas e estruturais dos dados. Filho et al. (2024) investigaram essa hipótese na detecção de câncer oral via ATR-FTIR salivar, utilizando medidas de redes complexas. Os autores demonstraram que o uso do coeficiente de aglomeração (*Clustering Coefficient*) da rede permitiu atingir 71% de acurácia, superando classificadores estado-da-arte, incluindo Redes Neurais Convolucionais (CNNs).

Nesse mesmo contexto de transtornos e abordagens topológicas, Araújo et al. (2024) propuseram inicialmente a detecção do Transtorno do Espectro Autista (TEA) via saliva, convertendo dados espectrais em grafos. Avançando significativamente nessa metodologia, Filho et al. (2025) apresentaram o *Visibility Graphs Graph* (VisG2), um método de construção de meta-grafos desenhado para capturar as relações sequenciais intrínsecas aos espectros de ATR-FTIR — uma característica frequentemente negligenciada. Ao aplicar o VisG2 em dados reais de TEA, os autores reportaram um desempenho superior tanto aos métodos tradicionais (SVM) quanto às CNNs, evidenciando a importância de modelar a estrutura sequencial dos dados espectroscópicos.

No contexto da espectroscopia ATR-FTIR, Barauna et al. (2021) propuseram uma abordagem ultrarrápida para a detecção de infecções por SARS-CoV-2, combinando espectroscopia no infravermelho com algoritmos analíticos de ML. O estudo demonstrou que é possível obter resultados rápidos e precisos, facilitando a triagem em larga escala. Naseer et al. (2021) revisaram o uso da espectroscopia ATR-FTIR em análises biológicas, destacando seu potencial diagnóstico quando combinada com ML. A revisão enfatiza que a integração dessas técnicas permite a identificação de padrões complexos em dados espectrais, aprimorando a detecção de diversas doenças.

## 2.6.2 Diagnóstico de COVID-19 via Espectroscopia

A pandemia de COVID-19 impulsionou a busca por métodos de diagnóstico rápidos, acessíveis e de alta capacidade de processamento para auxiliar no controle da disseminação do vírus SARS-CoV-2. O teste padrão-ouro, a Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa (RT-PCR), embora altamente específico, possui limitações significativas, como o custo elevado, a necessidade de laboratórios centralizados e reagentes específicos, e um tempo considerável para a obtenção dos resultados. Além disso, como apontado por (NOGUEIRA et al., 2021), a sensibilidade do RT-PCR em cenários clínicos pode ser questionável devido a fatores como a carga viral flutuante e o momento da coleta da amostra, levando à ocorrência de falsos-negativos. Nesse contexto, a espectroscopia vibracional emergiu como uma alternativa promissora ao RT-PCR, oferecendo uma solução potencialmente rápida, de baixo custo, livre de reagentes (label-free) e adequada para triagem em larga escala.

### 2.6.2.1 Estudos Baseados em Espectroscopia FTIR

Diversos estudos exploraram o uso da espectroscopia FTIR para o diagnóstico de COVID-19. Zeng et al. (2021) demonstraram a eficácia do algoritmo XGBoost para a detecção do vírus em dados de espectroscopia Raman de amostras de soro. O estudo aplicou técnicas de pré-processamento e seleção de características para otimizar o desempenho do modelo, alcançando alta sensibilidade e especificidade.

Um trabalho notável é o de Nogueira et al. (2021), que analisaram o fluido de suspensão de swabs orofaríngeos de 243 pacientes no Brasil. Utilizando um modelo de classificação baseado em Mínimos Quadrados Parciais (PLS) associado ao algoritmo k-Vizinhos Mais Próximos (KNN) com métrica de cosseno, os autores alcançaram uma acurácia de aproximadamente 77-78%, com sensibilidade em torno de 84-87% e especificidade de 64-66%. Uma análise crítica deste estudo revela uma limitação importante: a variabilidade nos resultados foi influenciada pelos diferentes meios de transporte viral utilizados (denominados LÍQUIDO 1 e LÍQUIDO 2), destacando a necessidade de padronização dos protocolos pré-analíticos. Este trabalho serviu como uma importante prova de conceito, demonstrando a viabilidade do método para triagem em larga escala.

Avançando na complexidade dos modelos, Zhang et al. (2024b) propuseram uma abordagem mais sofisticada utilizando uma rede neural convolucional unidimensional (1D-CNN) baseada em atenção e combinada com PLS. Aplicado a espectros de swabs nasofaríngeos, o modelo alcançou uma acurácia de 96,48%, sensibilidade de 96,24% e especificidade de 97,14%. Esses resultados não apenas superam os de métodos anteriores, mas também atendem aos critérios de desempenho recomendados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para testes de diagnóstico em cenários de média a alta demanda.

Em outra abordagem, Guleken et al. (2022a) utilizaram ATR-FTIR para analisar

amostras de soro de gestantes. Combinando os dados espectrais com algoritmos como Random Forest e Redes Neurais, o estudo obteve uma acurácia superior a 90% na diferenciação entre pacientes saudáveis e infectadas, demonstrando a alta sensibilidade da técnica em amostras sanguíneas.

A aplicação da espectroscopia ATR-FTIR para a detecção da COVID-19 também foi analisada extensivamente. Estudos como os de Barauna et al. (2021) e Vazquez-Zapien et al. (2022) mostraram que, ao combinar dados espectrais de amostras como saliva e swabs nasofaríngeos com algoritmos de ML, é possível alcançar alta precisão diagnóstica. Modelos baseados em RNA e SVM foram frequentemente utilizados para identificar padrões espectrais característicos da infecção pelo SARS-CoV-2.

### 2.6.2.2 Estudos Baseados em Espectroscopia Raman

A espectroscopia Raman também foi amplamente empregada. Carlomagno et al. (2021) introduziram uma abordagem inovadora baseada em espectroscopia Raman de saliva para a identificação de infecções atuais e passadas por SARS-CoV-2. Utilizando algoritmos de ML, como RF e SVM, os autores conseguiram classificar as amostras com precisão superior a 90%, indicando o potencial dessa técnica para diagnósticos rápidos e não invasivos.

Um estudo de destaque de Zhao et al. (2023) propôs um modelo de classificação híbrido chamado GWO-SVM (Grey Wolf Optimized Support Vector Machine) para analisar espectros de saliva e soro. Os resultados foram impressionantes, alcançando uma acurácia de 98,25% para espectros de saliva e 90,85% para espectros de soro. O modelo GWO-SVM demonstrou superioridade em relação a outros algoritmos de ML, sugerindo que a otimização de hiperparâmetros com algoritmos de inteligência de enxame pode melhorar significativamente o desempenho diagnóstico. Os autores também ressaltam o potencial do método para a triagem de outras doenças infecciosas.

Outros trabalhos corroboram esses achados, como o de Chen (2021), que analisou métodos de ML para detecção de COVID-19 em espectros Raman de soro, e o de Ember et al. (2024), que desenvolveu um dispositivo baseado em espectroscopia Raman para detecção em tempo real em amostras de saliva, mostrando o avanço em direção a aplicações clínicas práticas.

O contexto mais amplo do uso de inteligência artificial no combate à pandemia é abordado por Alyasseri et al. (2022). Em sua revisão abrangente de mais de 200 estudos, os autores destacam que os modelos de aprendizado de máquina e aprendizado profundo foram cruciais para o avanço do diagnóstico rápido da COVID-19. Eles apontam que a máquina de vetores de suporte (SVM) e as redes neurais convolucionais (CNN) foram os mecanismos mais amplamente utilizados para essa finalidade, reforçando a relevância das abordagens empregadas nos estudos que utilizam dados espectroscópicos.

### 2.6.3 Análise Diferencial em Pacientes Sintomáticos

Um dos maiores desafios no diagnóstico de doenças infecciosas, como a COVID-19, não é apenas diferenciar um indivíduo infectado de um saudável, mas sim distinguir a infecção de outras patologias que apresentam um quadro clínico semelhante. Um paciente que busca atendimento médico geralmente o faz por apresentar sintomas (tosse, febre, mal-estar), que podem ser comuns a diversas doenças. Portanto, a verdadeira utilidade clínica de um novo método diagnóstico reside em sua capacidade de identificar corretamente a causa específica dos sintomas, ou seja, realizar um diagnóstico diferencial.

Embora não seja sempre o título principal da investigação, a metodologia de alguns dos estudos revisados aborda diretamente este problema. Trabalhos que selecionam suas coortes a partir de “pacientes suspeitos” estão, na prática, treinando e validando seus modelos para essa finalidade.

Nogueira et al. (2021) e (ZHANG et al., 2024b), por exemplo, coletaram amostras de pacientes considerados casos suspeitos de infecção por SARS-CoV-2. Ao fazer isso, a população de estudo não se resume a “infectados” versus “controles assintomáticos e saudáveis”. O grupo controle (negativo para COVID-19 por RT-PCR) é composto, em grande parte, por indivíduos que também apresentavam sintomas respiratórios, mas cuja causa era outra (ex: influenza, resfriado comum, etc.).

A importância dessa abordagem é fundamental. Um modelo de aprendizado de máquina treinado nesse contexto aprende a reconhecer a assinatura espectral específica deixada pela infecção do SARS-CoV-2, distinguindo-a das alterações bioquímicas causadas por outros agentes patogênicos. A alta especificidade alcançada por Zhang et al. (2024b) (97,14%) é particularmente relevante, pois indica que o método teve um baixo índice de falso-positivos, conseguindo diferenciar com sucesso os pacientes sintomáticos que de fato tinham COVID-19 daqueles que apresentavam sintomas por outras razões.

Do ponto de vista clínico, o diagnóstico diferencial é de suma importância. Pacientes infectados com SARS-CoV-2 podem ser assintomáticos, enquanto outros podem apresentar sintomas leves, moderados ou graves. Além disso, muitos sintomas da COVID-19, como febre e tosse, são inespecíficos e se sobrepõem a outras infecções respiratórias. Portanto, uma ferramenta que possa não apenas detectar o vírus, mas também estratificar o risco do paciente ou fornecer pistas sobre a severidade da doença, teria um valor clínico imenso.

O trabalho de Guleken et al. (2022a) é um exemplo paradigmático dessa abordagem avançada. O estudo não se limitou a comparar infectados versus saudáveis; ele analisou quatro grupos distintos de gestantes: saudáveis, infectadas assintomáticas, infectadas com sintomas moderados e infectadas com sintomas graves. Utilizando ATR-FTIR em amostras de soro, os pesquisadores conseguiram diferenciar esses grupos com uma acurácia superior a 90%. O estudo demonstrou que alterações vibracionais específicas, como as de Amida I, Amida II e CH<sub>2</sub>, estavam correlacionadas com a severidade da doença. Essas

assinaturas espectrais foram validadas por exames laboratoriais convencionais, que mostraram alterações correspondentes nos níveis de proteínas totais, albumina e lipase. Isso sugere que o espectro vibracional do soro captura um panorama bioquímico da resposta inflamatória e metabólica do hospedeiro à infecção.

Outros estudos também reconhecem a importância da sintomatologia. O trabalho de (NOGUEIRA et al., 2021), por exemplo, utilizou explicitamente “pacientes sintomáticos testados por RT-PCR” para treinar seus modelos, o que significa que os modelos foram otimizados para detectar a infecção em um contexto de suspeita clínica. Da mesma forma, a pesquisa de Ember et al. (2024) investiga diretamente se “sintomas respiratórios podem afetar a capacidade de detectar COVID-19”, demonstrando uma consciência crítica sobre os potenciais fatores de confusão que os sintomas podem introduzir na análise espectral.

Portanto, a capacidade de realizar essa análise comparativa entre pacientes sintomáticos (infectados com o alvo de interesse) e pacientes igualmente sintomáticos (mas não infectados com o alvo de interesse) é o que aproxima a pesquisa da aplicação clínica real, garantindo que a ferramenta seja robusta e confiável no ambiente para o qual se destina, como centros de triagem e departamentos de emergência.

#### **2.6.4 Panorama dos Trabalhos Relacionados e Lacunas da Literatura**

Os trabalhos revisados nesta seção demonstram o impacto significativo e o potencial crescente da fusão entre aprendizado de máquina e espectroscopia vibracional em diagnósticos médicos. Aplicações no diagnóstico de câncer e, mais notavelmente no contexto recente, da COVID-19, ilustram como a combinação dessas tecnologias permite a análise rápida, não invasiva e potencialmente de baixo custo de amostras biológicas. Essa abordagem oferece uma alternativa promissora aos métodos diagnósticos tradicionais que frequentemente requerem mais tempo, reagentes caros e infraestrutura laboratorial complexa.

Em síntese, a combinação de espectroscopia vibracional e aprendizado de máquina detém o potencial não apenas para diagnosticar uma infecção, mas também para fornecer insights valiosos sobre a fisiopatologia e a resposta do hospedeiro. As perspectivas futuras para esta linha de pesquisa são vastas e promissoras, incluindo o desenvolvimento de modelos de prognóstico capazes de prever a probabilidade de um paciente desenvolver doença grave com base em sua assinatura espectral no momento do diagnóstico, a criação de classificadores para distinguir COVID-19 de outras doenças com sintomas sobrepostos, como influenza ou outras viroses respiratórias, e a utilização da técnica para monitorar a resposta de um paciente ao tratamento de forma não invasiva.

Entretanto, como apontado por vários autores (MARDIAN et al., 2021), desafios importantes persistem para a implementação clínica rotineira dessas abordagens. A neces-

tidade de bases de dados espectrais grandes, bem anotadas e diversificadas (abrangendo diferentes populações, estágios da doença, comorbidades, variantes virais, etc.) para treinar modelos de ML robustos e generalizáveis é um obstáculo significativo. Além disso, a padronização dos protocolos experimentais de espectroscopia (desde a coleta da amostra até a aquisição do espectro) e a realização de validações clínicas multicêntricas e independentes em larga escala são passos essenciais e ainda em andamento para garantir a reprodutibilidade, confiabilidade e segurança dos resultados.

A transição dessas provas de conceito para a prática clínica exigirá esforços contínuos em padronização, validação em larga escala e desenvolvimento de plataformas de hardware e software robustas e de fácil utilização. Futuras pesquisas nesta área devem, portanto, focar na superação dessas barreiras. Isso inclui o desenvolvimento de protocolos padronizados, a criação de bancos de dados públicos e compartilhados, a realização de estudos clínicos prospectivos e rigorosos, e a incorporação de técnicas de Inteligência Artificial Explicável (XAI) para aumentar a transparência e a confiança nos modelos de ML (LINARDATOS et al., 2020). A colaboração interdisciplinar entre cientistas de dados, espectroscopistas, engenheiros biomédicos e profissionais de saúde será crucial para acelerar a tradução dessas tecnologias promissoras em soluções clínicas eficazes e impactantes, contribuindo para o avanço da medicina diagnóstica. Esta dissertação busca contribuir nesse cenário, explorando arquiteturas específicas de *deep learning* para a análise de dados espectrais no contexto biomédico.

---

# Arquitetura CNN-Spectra para Detecção de COVID-19 via Espectroscopia Raman

## 3.1 Introdução

Este capítulo detalha o primeiro estudo central desta tese, focado na aplicação de Redes Neurais Convolucionais (CNNs) unidimensionais (1D) para a detecção molecular de COVID-19 a partir de espectros Raman obtidos de amostras de soro sanguíneo. O objetivo principal é apresentar a metodologia desenvolvida, os resultados alcançados e uma discussão aprofundada sobre a eficácia e a interpretabilidade do modelo proposto. Este trabalho representa a aplicação prática dos conceitos de aprendizado profundo (*deep learning*) e espectroscopia vibracional, demonstrando como essas técnicas podem ser integradas para abordar um problema de saúde global relevante. O conteúdo aqui apresentado baseia-se integralmente no artigo publicado por Jr et al. (2023), sendo este o trabalho de referência para os detalhes metodológicos e resultados discutidos a seguir.

## 3.2 Contexto e Motivação

A pandemia de COVID-19 sobrecarregou sistemas de saúde globalmente, e a testagem em massa continua sendo uma medida preventiva crucial, especialmente com o surgimento de novas variantes e a distribuição desigual de vacinas. Embora o teste RT-PCR seja considerado o padrão-ouro, ele apresenta desvantagens como custo relativamente elevado, tempo prolongado para resultado e necessidade de infraestrutura laboratorial complexa. Nesse contexto, a espectroscopia Raman aplicada a biofluidos surge como uma alternativa promissora, por ser um método rápido, livre de marcadores (*label-free*), com potencial boa relação custo-benefício e menor geração de resíduos químicos (GIAMOUGIANNIS et al.,

2021).

Trabalhos anteriores, como os de Yin et al. (2021) e Zeng et al. (2021), aplicaram métodos de aprendizado de máquina (ML) tradicionais (como SVM e XGBoost) aos mesmos dados Raman utilizados neste estudo, demonstrando o potencial da abordagem. No entanto, a complexidade e a alta dimensionalidade dos dados espectrais Raman, caracterizados por sobreposição de picos e variabilidade inerente a biofluidos complexos como o soro, representam desafios significativos para a discriminação precisa entre amostras de controle (saudáveis) e COVID-19. A motivação central deste estudo foi investigar se arquiteturas de aprendizado profundo, especificamente CNNs 1D, poderiam superar as limitações de abordagens anteriores. A hipótese era que as CNNs, com sua capacidade inerente de aprender representações hierárquicas e identificar padrões locais complexos, poderiam extrair características robustas diretamente dos espectros brutos ou minimamente pré-processados. Isso poderia não apenas melhorar a acurácia da detecção, mas também oferecer insights sobre os biomarcadores espectrais relevantes através de técnicas de análise de explicabilidade (XAI). A aplicação de CNNs 1D à espectroscopia Raman para diagnóstico, embora explorada em outras áreas (MA et al., 2021; LI et al., 2021; SANG et al., 2022), ainda era relativamente pouco investigada para a detecção específica de COVID-19 via Raman no início deste estudo.

### 3.3 Objetivo do Estudo

O objetivo central deste estudo foi desenvolver, treinar e avaliar uma arquitetura de Rede Neural Convolutiva unidimensional (1D CNN) para a tarefa de classificação binária de amostras de soro sanguíneo como positivas ou negativas para COVID-19, utilizando dados publicamente disponíveis de espectroscopia Raman. Especificamente, buscou-se:

1. Projetar uma arquitetura 1D CNN adequada para processar dados espectrais Raman.
2. Avaliar a eficácia do modelo proposto em termos de métricas de desempenho padrão (acurácia, sensibilidade, especificidade, etc.) usando validação cruzada robusta.
3. Comparar o desempenho da CNN proposta com um conjunto de algoritmos de ML tradicionais e outras arquiteturas de *deep learning* como benchmark.
4. Realizar uma análise de explicabilidade (utilizando SHAP) para identificar as características espectrais (deslocamentos Raman) mais importantes consideradas pelo modelo CNN para a discriminação das classes.

## 3.4 Metodologia

A metodologia seguiu os procedimentos detalhados no trabalho de referência (JR et al., 2023).

### 3.4.1 Aquisição dos Dados

Os dados utilizados neste estudo foram obtidos do conjunto de dados disponibilizado publicamente por Yin et al. (2021). Conforme descrito na publicação original, as amostras de sangue venoso foram coletadas entre 10 de fevereiro e 10 de maio de 2020, de pacientes admitidos em hospital com diagnóstico confirmado de COVID-19 (via RT-PCR) e de indivíduos de controle (casos suspeitos com teste -RT-PCR negativo no momento da admissão e sem diagnóstico posterior). O soro foi isolado por centrifugação (3000 rpm por 10 minutos) após repouso da amostra de sangue por uma hora. As amostras de soro foram armazenadas a 4°C e analisadas por espectroscopia Raman dentro de 36 horas. Para a análise Raman, aproximadamente 0.5 mL de soro foi transferido para tubos de criopreservação selados. Dados espectrais adicionais de tubos de criopreservação contendo apenas solução salina também foram coletados como controle instrumental (YIN et al., 2021).

O conjunto de dados final utilizado neste trabalho consistiu em 309 espectros Raman de soro: 159 amostras pertencentes a pacientes com diagnóstico positivo para COVID-19 (grupo COVID-19) e 150 amostras de indivíduos com teste negativo (grupo Saudável/Controle). Cada espectro representa a intensidade Raman em função do deslocamento Raman (número de onda,  $\text{cm}^{-1}$ ). Detalhes específicos sobre o equipamento Raman utilizado (e.g., marca, modelo, comprimento de onda do laser, potência, tempo de aquisição, resolução espectral) não foram fornecidos na publicação original dos dados (YIN et al., 2021), uma limitação herdada para este estudo.

A Figura 7 ilustra os espectros médios de cada grupo (COVID-19 e Saudável) e a sobreposição de todos os espectros individuais. A visualização evidencia a alta similaridade morfológica geral entre os espectros das duas classes, com diferenças sutis em intensidade e forma de alguns picos, o que reforça a complexidade da tarefa de classificação e a necessidade de métodos sensíveis como o ML.

### 3.4.2 Pré-processamento dos Dados

Antes de serem utilizados para treinar os modelos de ML, os espectros Raman brutos passaram por duas etapas principais de pré-processamento:

- **Filtragem Savitzky-Golay (SG):** Aplicou-se um filtro SG para suavizar os espectros. O objetivo principal é reduzir o ruído de alta frequência inerente ao processo de aquisição Raman, preservando ao mesmo tempo a forma e a largura das bandas

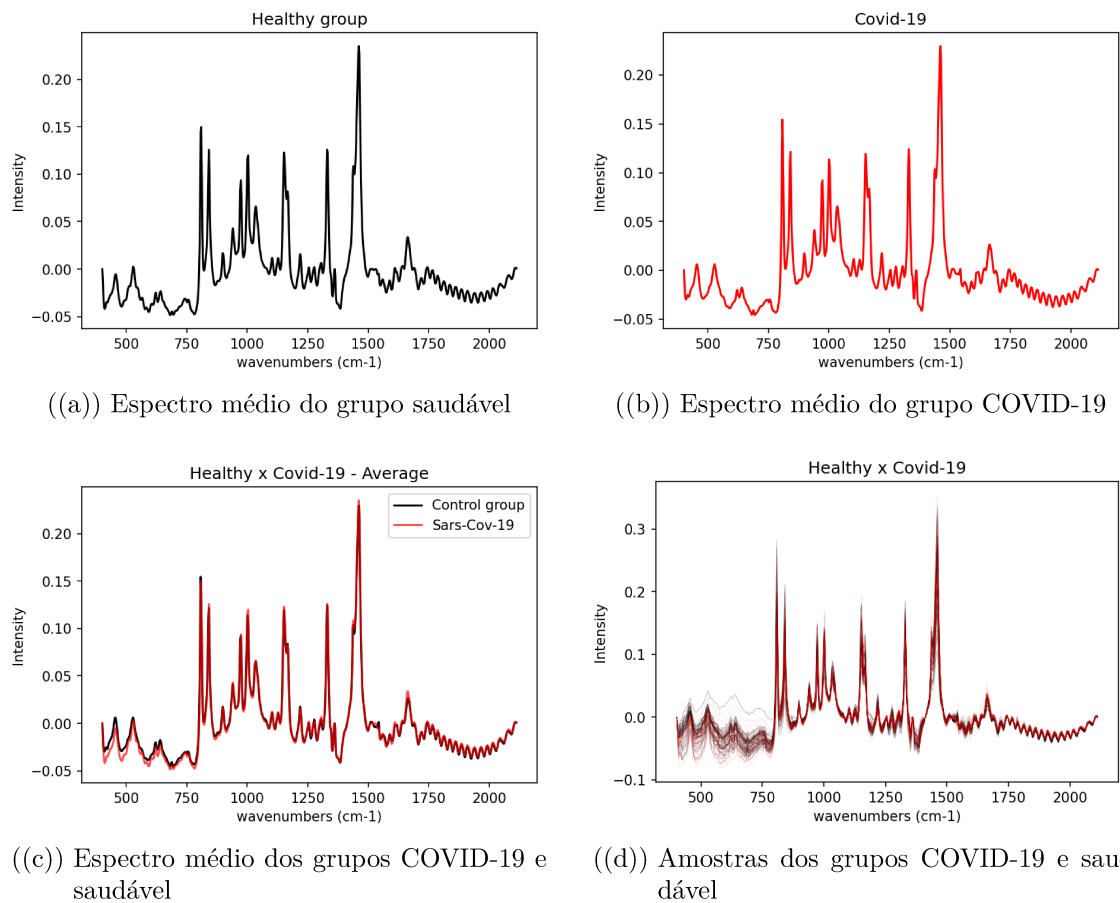


Figura 7 – Visualização dos espectros Raman utilizados no estudo: (a) Média e desvio padrão dos espectros do grupo saudável, (b) Média e desvio padrão dos espectros do grupo COVID-19, (c) Comparação das médias dos espectros de ambos os grupos, (d) Plotagem de todos os espectros individuais de ambos os grupos, ilustrando a sobreposição. (Fonte: Adaptado de Jr et al. (2023))

espectrais importantes, que contêm informação química. O filtro SG funciona ajustando um polinômio por mínimos quadrados a uma janela deslizante de pontos de dados (SAVITZKY; GOLAY, 1964). Os parâmetros específicos (e.g., tamanho da janela, ordem do polinômio) utilizados foram os definidos no trabalho de referência, embora não explicitamente detalhados neste texto.

□ **Normalização Vetorial (Norma Euclidiana):** Após a suavização, os valores de intensidade de cada espectro foram normalizados dividindo-os pela sua norma Euclidiana (norma L2). Este processo escala cada espectro para ter comprimento unitário no espaço multidimensional. O objetivo é tornar as intensidades relativas comparáveis entre diferentes amostras, reduzindo o impacto de variações globais na intensidade do sinal (e.g., devido a flutuações do laser, diferenças na concentração total da amostra ou variações instrumentais) sem distorcer a forma espectral relativa.

### 3.4.3 Arquitetura da Rede Neural

A arquitetura da CNN 1D proposta neste estudo foi projetada especificamente para processar os espectros Raman como seqüências unidimensionais. A estrutura geral, composta por blocos convolucionais seguidos por camadas densas, é ilustrada na Figura 8.

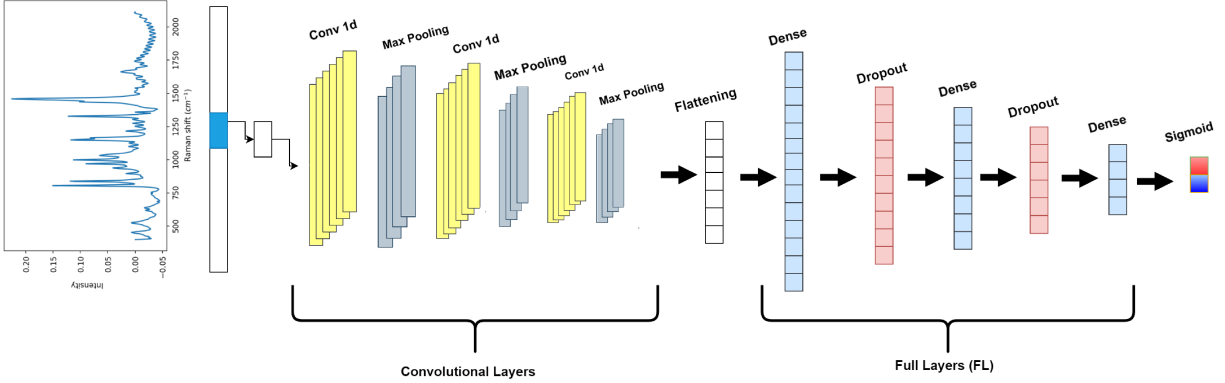


Figura 8 – Arquitetura da Rede Neural Convencional 1D (1D CNN) proposta para a detecção de COVID-19 a partir de espectros Raman de soro. (Fonte: Jr et al. (2023))

A rede é composta pelas seguintes camadas principais, processando a entrada sequencialmente:

1. **Camadas Convolucionais 1D (Conv1D):** Três camadas convolucionais sequenciais formam o núcleo extrator de características da rede. Cada camada aplica um conjunto de filtros (kernels) 1D que deslizam ao longo do espectro de entrada. Cada filtro aprende a detectar padrões locais específicos (e.g., picos, vales, formas de banda). A saída de um filtro  $k$  na camada  $l$  para uma posição  $i$  do espectro pode ser representada pela Equação 19, onde  $x_i^l$  representa a janela de entrada na posição  $i$ ,  $w_k^l$  e  $b_k^l$  são os pesos e o bias do filtro  $k$ , e  $\sigma$  é a função de ativação não linear:

$$z_i^l = \sigma \left( \sum_j w_{k,j}^l \cdot x_{i+j}^l + b_k^l \right) \quad (19)$$

A função de ativação utilizada após cada camada convolucional foi a Unidade Linear Retificada (ReLU), definida pela Equação 20:

$$ReLU(x) = \max(0, x) \quad (20)$$

A ReLU é computacionalmente eficiente e ajuda a mitigar o problema de desaparecimento de gradientes (GÉRON, 2022).

2. **Camadas de Pooling (MaxPooling1D):** Após cada camada convolucional, uma camada de MaxPooling 1D é aplicada. Esta camada realiza uma subamostragem (*downsampling*), reduzindo a dimensionalidade (comprimento) dos mapas de características ao selecionar o valor máximo dentro de janelas deslizantes. Isso ajuda a

criar uma representação mais invariante a pequenas translações dos padrões detectados e a reduzir o número de parâmetros nas camadas subsequentes. A operação pode ser representada pela Equação 21, onde  $p_{m,k}$  é a saída do pooling para o filtro  $k$  na posição  $m$ ,  $N$  é o tamanho da janela de pooling e  $q$  é o passo (stride):

$$p_{m,k} = \max_{n=1}^N \left( z_{(m-1)q+n,k}^l \right) \quad (21)$$

3. **Camada Flatten:** Após o último bloco convolucional/pooling, os mapas de características resultantes são achatados (*flattened*) em um único vetor unidimensional longo. Esta camada serve como interface entre as camadas extratoras de características (convolucionais) e as camadas classificadoras (densas).
4. **Camadas Totalmente Conectadas (Dense):** O vetor achatado é então passado para duas camadas densas (totalmente conectadas) consecutivas, que funcionam de forma similar a um MLP. Essas camadas realizam a classificação final com base nas características de alto nível extraídas. A primeira camada densa geralmente tem um número maior de neurônios (definido experimentalmente) e usa ativação ReLU.
5. **Dropout:** Para regularização e combate ao *overfitting*, uma camada de Dropout com taxa de 0.2 (ou 20%) foi inserida entre as duas camadas densas. Durante o treinamento, o Dropout desativa aleatoriamente 20% dos neurônios na camada anterior a cada passo, forçando a rede a aprender representações mais distribuídas e robustas.
6. **Camada de Saída (Output):** A camada final da rede consiste em um único neurônio com função de ativação Sigmoid (Equação 22). Esta função é apropriada para classificação binária, mapeando a entrada para o intervalo  $[0, 1]$ , interpretável como a probabilidade da amostra pertencer à classe positiva (COVID-19). Um limiar (geralmente 0.5) é aplicado para a decisão final.

$$\sigma(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}} \quad (22)$$

A implementação e o treinamento dos modelos foram realizados utilizando a linguagem Python, com bibliotecas padrão de *deep learning* como Keras com backend TensorFlow ou PyTorch.

### 3.4.4 Treinamento do Modelo

A Figura 9 apresenta um fluxograma que sumariza a metodologia geral de treinamento e avaliação aplicada a todos os modelos de aprendizado de máquina e *deep learning* investigados neste estudo.

O desempenho do modelo CNN proposto e dos modelos de comparação foi avaliado de forma robusta utilizando a técnica de validação cruzada k-fold estratificada, com  $k =$

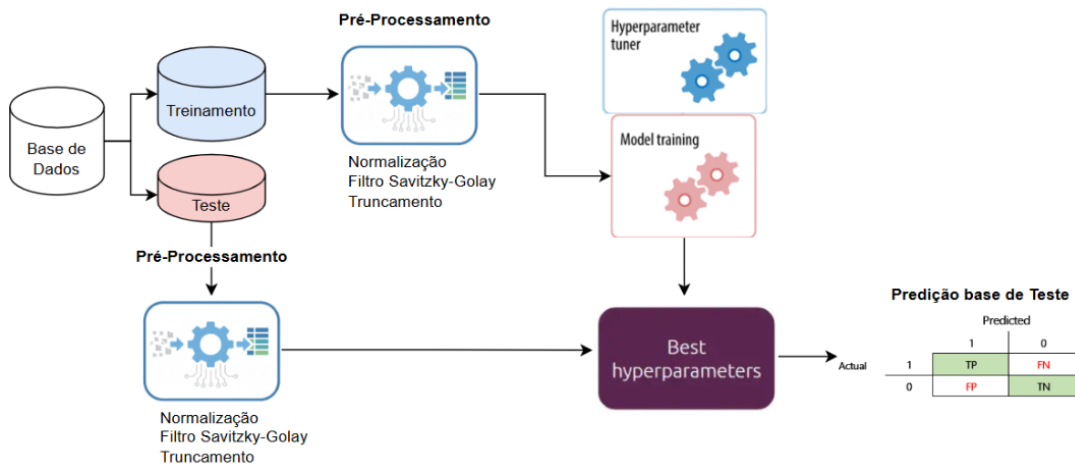


Figura 9 – Fluxograma metodológico geral para o treinamento e avaliação dos modelos. O processo ilustra a separação dos dados em treinamento e teste, a aplicação idêntica do pré-processamento, a otimização de hiperparâmetros (Hyperparameter tuner) e o treinamento do modelo (Model training) usando apenas os dados de treinamento, e a avaliação final com os melhores hiperparâmetros na base de teste, gerando a matriz de confusão.

5. Neste processo, o conjunto de dados (309 amostras) foi dividido em 5 subconjuntos (folds) de tamanho aproximadamente igual, mantendo a proporção original das classes (COVID-19 e Saudável) em cada fold. Em cada uma das 5 iterações, o modelo foi treinado utilizando 4 folds (dados de treinamento) e avaliado no fold restante (dados de teste). Este procedimento garante que cada amostra seja utilizada no conjunto de teste exatamente uma vez. A performance final reportada para cada modelo foi calculada como a média das métricas obtidas nas 5 iterações de teste.

As métricas de avaliação utilizadas para quantificar o desempenho dos modelos na tarefa de classificação binária foram:

❑ **Acurácia (Accuracy):** Proporção total de classificações corretas.

$$ACC = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN} \quad (23)$$

❑ **Sensibilidade (Sensitivity ou Recall):** Taxa de verdadeiros positivos. Capacidade de identificar corretamente as amostras positivas (COVID-19).

$$Se = \frac{VP}{VP + FN} \quad (24)$$

❑ **Especificidade (Specificity):** Taxa de verdadeiros negativos. Capacidade de identificar corretamente as amostras negativas (Saudável).

$$Sp = \frac{VN}{VN + FP} \quad (25)$$

- **Média(Se, Sp):** Média aritmética simples entre sensibilidade e especificidade. Uma medida de desempenho balanceado.

$$\text{Média}(Se, Sp) = \frac{Se + Sp}{2} \quad (26)$$

- **Precisão (Precision ou Positive Predictive Value):** Proporção de predições positivas que são corretas.

$$Pr = \frac{VP}{VP + FP} \quad (27)$$

- **F1-Score:** Média harmônica entre precisão e sensibilidade (recall). É uma métrica única que balanceia a capacidade do modelo de detectar os casos positivos sem gerar muitos alarmes falsos.

$$\text{F1-Score} = 2 \times \frac{Pr \times Se}{Pr + Se} \quad (28)$$

Onde  $VP$  = Verdadeiros Positivos,  $VN$  = Verdadeiros Negativos,  $FP$  = Falsos Positivos e  $FN$  = Falsos Negativos.

Os experimentos computacionais foram executados em duas máquinas distintas para garantir a viabilidade: um laptop (Core i7 9<sup>a</sup> Gen, 32 GB RAM, GPU GeForce GTX 1660Ti) e um desktop (Ryzen 9, 32 GB RAM, GPU Titan V). Os hiperparâmetros dos modelos de comparação Naive Bayes (NB), RF, Extreme Gradient Boosting (XGB), MLP, SVM, Fully Convolutional Network (FCN), Multi-Channel Deep Convolutional Neural Network (MCDCNN), Residual Network (ResNet) foram baseados, sempre que possível, nas recomendações de trabalhos anteriores que utilizaram esses modelos em tarefas similares ou nos mesmos dados (FAWAZ et al., 2019; ZENG et al., 2021).

### 3.5 Resultados Obtidos

A Tabela 4 apresenta os resultados consolidados do desempenho preditivo (média das 5 iterações da validação cruzada 5-fold) para a CNN proposta e todos os modelos de comparação avaliados no conjunto de dados de espectros Raman de soro. Os resultados demonstram a performance relativa das diferentes abordagens na tarefa de classificação.

Os resultados indicam claramente que a arquitetura 1D CNN proposta alcançou o melhor desempenho geral entre todos os modelos testados neste conjunto de dados. Ela obteve a maior acurácia média (96,8%) e os maiores valores nas métricas de desempenho balanceado (Média(Se,Sp) de 97,3% e F1-Score de 96,9%). A sensibilidade (95,5%) e a especificidade (98,2%) foram ambas muito altas e bem equilibradas, sugerindo que o modelo é eficaz tanto na identificação de casos positivos quanto negativos.

Entre os modelos de ML tradicionais, RF, SVM e MLP apresentaram desempenhos competitivos (acurácia de 95,2%), mas com desbalanços notáveis: SVM atingiu sensibilidade perfeita (1,000) à custa de menor especificidade (0,912), enquanto MLP alcançou

Tabela 4 – Desempenho preditivo das técnicas analisadas para a detecção de COVID-19 a partir de espectros Raman (média da validação cruzada 5-fold). Melhores resultados por métrica em **negrito** e sublinhado. (Fonte: Jr et al. (2023))

Modelo	Acurácia	Sensibilidade	Especificidade	Média(Se,Sp)	F1-Score
CNN (Proposta)	<b>0,968</b>	0,955	0,982	<b>0,973</b>	<b>0,969</b>
NB	0,890	0,883	0,903	0,893	0,894
RF	0,952	0,966	0,943	0,955	0,957
XGB	0,916	0,898	0,930	0,914	0,914
MLP	0,952	0,912	<b>1,000</b>	0,956	0,954
SVM	0,952	<b>1,000</b>	0,912	0,956	0,960
FCN	0,813	0,875	0,753	0,814	0,830
MCDCNN	0,942	0,912	0,978	0,945	0,944
ResNet	0,932	0,983	0,860	0,922	0,930

especificidade perfeita (1,000) com sensibilidade menor (0,912). O modelo Naive Bayes (NB), por sua natureza mais simples, e o Fully Convolutional Network (FCN), que carece de camadas densas para classificação final, apresentaram os piores desempenhos. Outras arquiteturas de *deep learning* como MCDCNN e ResNet, embora complexas, não superaram a CNN proposta neste cenário específico, possivelmente devido ao tamanho do dataset ou à adequação da arquitetura mais simples da CNN proposta para este tipo de dado 1D.

Para avaliar a estabilidade do desempenho dos modelos ao longo das diferentes partições de dados criadas pela validação cruzada, a Figura 10 apresenta gráficos de linhas mostrando a distribuição das principais métricas (Acurácia, Sensibilidade, Especificidade e Média(Se, Sp)) para cada modelo em cada um dos 5 folds.

A análise visual da Figura 10 confirma a instabilidade do modelo FCN, que apresenta grande variabilidade em todas as métricas. O ResNet também exibe uma oscilação considerável no fold 1 para ((c)) e ((d)), o que pode sugerir sensibilidade à partição dos dados ou potencial *overfitting* em alguns casos. Em contraste notável, a CNN proposta demonstra um desempenho consistentemente alto e com baixa variabilidade (caixas estreitas e pouca dispersão) em todas as métricas e em todos os folds, reforçando sua robustez e confiabilidade para esta tarefa específica.

Além da performance quantitativa, foi realizada uma análise de explicabilidade utilizando o método SHAP (LUNDBERG; LEE, 2017a). O SHAP atribui um valor de importância (valor SHAP) a cada característica de entrada (neste caso, cada deslocamento Raman) para uma determinada predição. A Figura 11 mostra os resultados da análise SHAP, apresentando os valores médios de impacto absoluto das características para cada fold e um gráfico de resumo com as características mais importantes globalmente.

A análise SHAP revelou consistentemente, através dos diferentes folds, um conjunto de deslocamentos Raman como sendo os mais influentes para as decisões tomadas pela

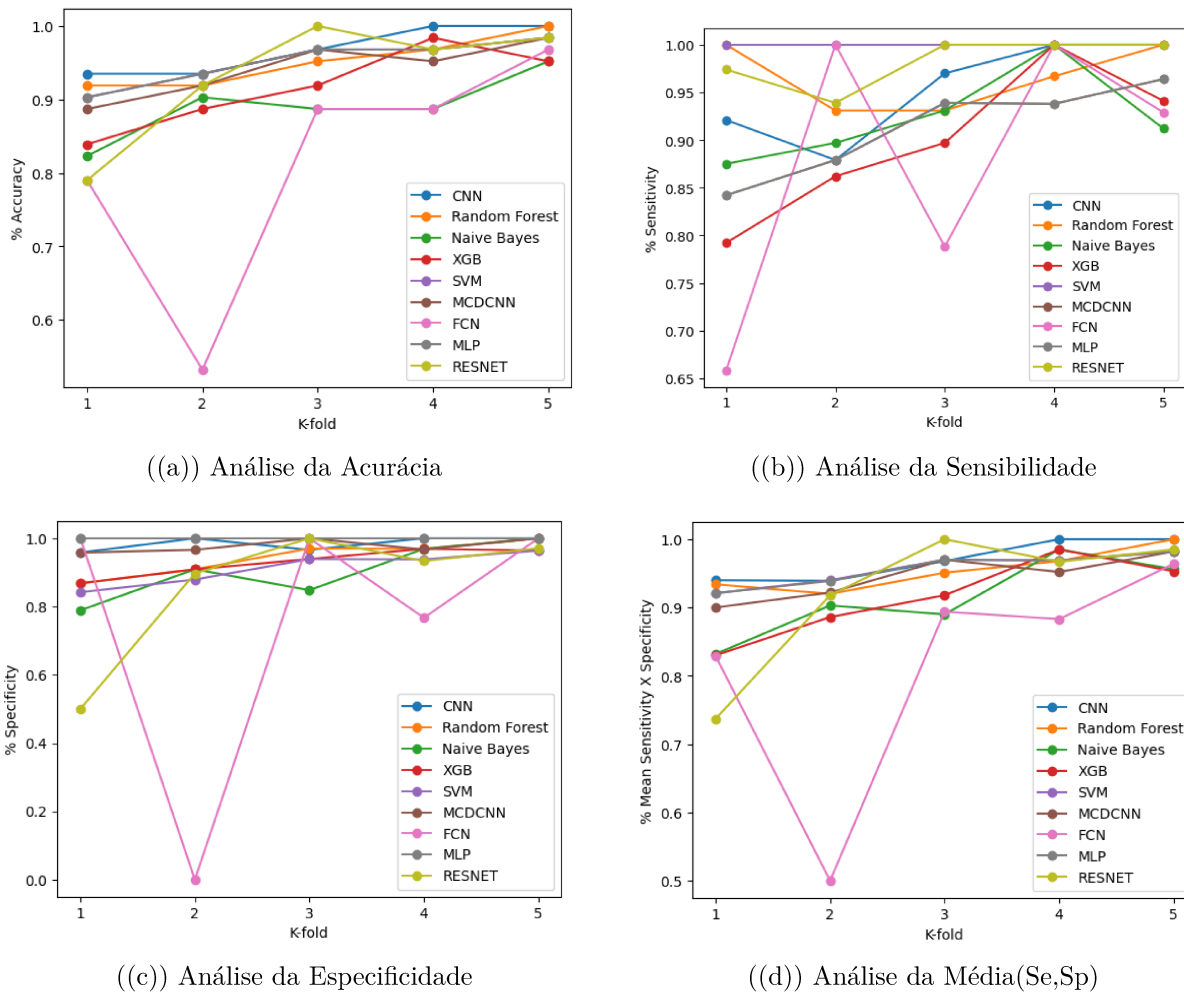
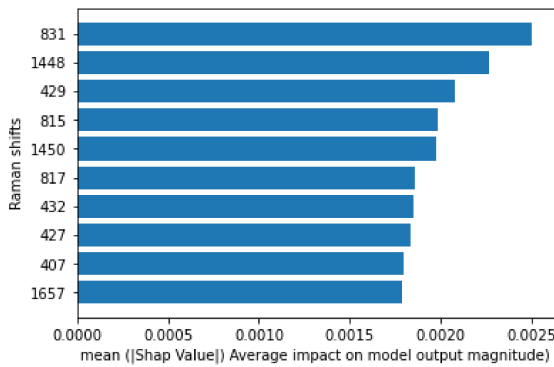


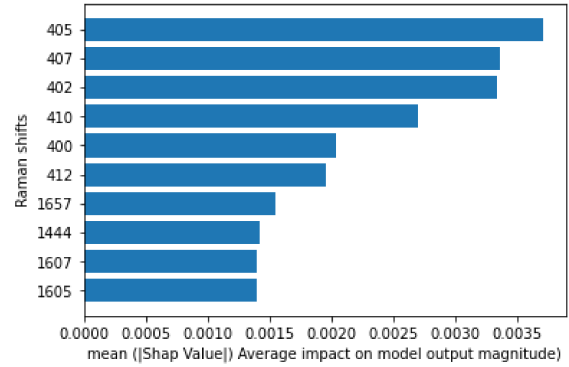
Figura 10 – Análise do desempenho preditivo (distribuição nos 5 folds da validação cruzada) das técnicas avaliadas. (Fonte: Jr et al. (2023))

CNN. As principais regiões espectrais identificadas (com suas atribuições bioquímicas prováveis baseadas na literatura) incluem:

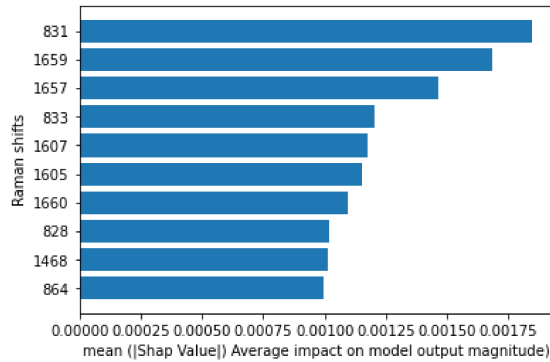
- $1605\text{ cm}^{-1}$  a  $1607\text{ cm}^{-1}$ : Atribuído a vibrações de anéis de Fenilalanina ou C=C em nucleoproteínas.
- $1448\text{ cm}^{-1}$  a  $1450\text{ cm}^{-1}$ : Atribuído a deformações  $\text{CH}_2/\text{CH}_3$  de lipídios e proteínas.
- $1271\text{ cm}^{-1}$  a  $1273\text{ cm}^{-1}$ : Atribuído à Amida III e/ou vibrações  $\text{CH}_2$  de proteínas (e.g., prolina).
- $831\text{ cm}^{-1}$ : Atribuído à respiração do anel do aminoácido Tirosina.
- $427\text{ cm}^{-1}$  a  $432\text{ cm}^{-1}$  e  $402\text{ cm}^{-1}$  a  $410\text{ cm}^{-1}$ : Região de baixa frequência, potencialmente atribuída a vibrações de Fosfato ou deformações de grupos heme.
- $1657\text{ cm}^{-1}$ : Próximo ao centro da banda Amida I, associada à estrutura secundária de proteínas (principalmente  $\alpha$ -hélice).



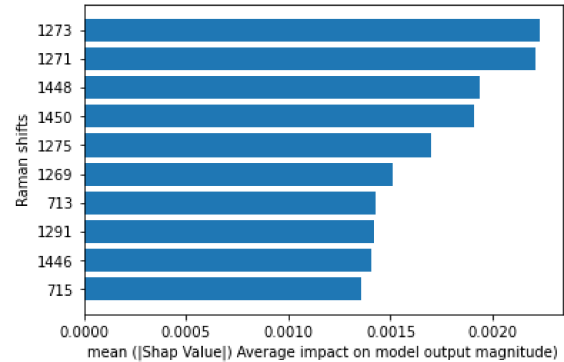
((a)) Características salientes (Fold 1)



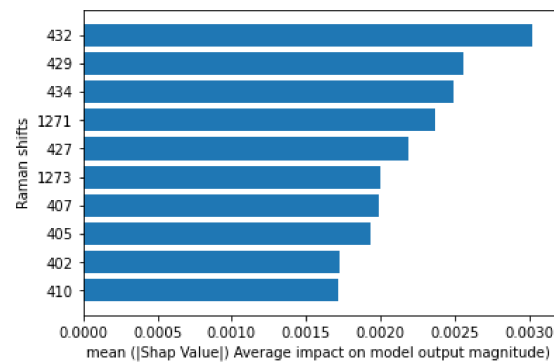
((b)) Características salientes (Fold 2)



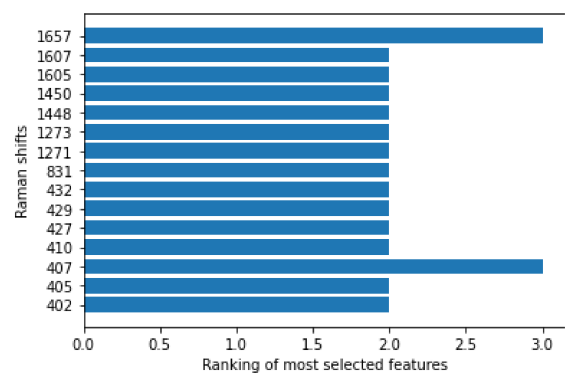
((c)) Características salientes (Fold 3)



((d)) Características salientes (Fold 4)



((e)) Características salientes (Fold 5)



((f)) Top características salientes (Global)

Figura 11 – Análise de explicabilidade (XAI) utilizando SHAP para o modelo CNN proposto. Os gráficos (a)-(e) mostram a importância das características (deslocamentos Raman) em cada fold da validação cruzada. O gráfico (f) resume as características mais importantes globalmente, ordenadas pelo valor médio de impacto absoluto (|SHAP value|). (Fonte: Jr et al. (2023))

Esses achados são bioquimicamente plausíveis e sugerem que as principais diferenças espectrais que a CNN aprendeu a discriminar estão relacionadas a alterações no perfil de proteínas e lipídios no soro, consistentes com a resposta inflamatória sistêmica da COVID-19. Isso corrobora análises anteriores, como a de Zeng et al. (ZENG et al., 2021), que também identificaram picos relacionados a proteínas e lipídios como discriminantes usando métodos diferentes.

### 3.6 Discussão dos Resultados

Os resultados experimentais demonstram claramente a eficácia da arquitetura 1D CNN proposta para a classificação de espectros Raman de soro sanguíneo visando a detecção de COVID-19 neste conjunto de dados específico. A superioridade da CNN sobre um conjunto diversificado de métodos de ML tradicionais e outras arquiteturas de *deep learning* é evidenciada pelas métricas de desempenho (Tabela 4) e pela notável estabilidade observada na validação cruzada (Figura 10). Isso sugere que o modelo CNN foi capaz de aprender características discriminatórias robustas e generalizáveis a partir dos dados espectrais complexos.

Comparando especificamente com trabalhos anteriores que utilizaram o mesmo conjunto de dados de Yin et al. (YIN et al., 2021):

- O desempenho da CNN (acurácia 96,8%) superou os resultados reportados por Yin et al. (YIN et al., 2021) (acurácias de 89-92% com SVM e ANN) e por Zeng et al. (ZENG et al., 2021) (acurácia de  $\approx 91,6\%$  com SVM e XGBoost). Isso valida a hipótese de que as CNNs podem oferecer uma representação mais eficaz da complexidade dos espectros Raman para esta tarefa.
- Em relação a outros trabalhos que usaram CNNs em espectros Raman para COVID-19 (e.g., (CARLOMAGNO et al., 2021) com saliva), este estudo contribui por aplicar a técnica a espectros de soro em um dataset público, realizar uma comparação abrangente e fornecer uma análise detalhada de explicabilidade (SHAP).

A análise de explicabilidade (SHAP, Figura 11) representa um ponto forte. Ela não apenas aumenta a confiança no modelo, mas também fornece insights bioquímicos. A identificação consistente de picos relacionados a proteínas e lipídios como os mais discriminantes está em alinhamento com o conhecimento fisiopatológico da COVID-19, onde a infecção por SARS-CoV-2 causa alterações significativas nos perfis proteômico e lipídico do soro (ZENG et al., 2021). O fato de a CNN ter focado nessas regiões sugere que ela está aprendendo padrões biologicamente relevantes.

Do ponto de vista da relevância clínica, os resultados são promissores. Um método diagnóstico baseado em espectroscopia Raman e CNN, sendo rápido, de relativo baixo

custo e alta acurácia, teria potencial como ferramenta de triagem rápida para COVID-19, complementando o RT-PCR.

No entanto, é crucial reconhecer as limitações. O estudo baseou-se em um único conjunto de dados, coletado em um período específico da pandemia e localização geográfica. O tamanho amostral ( $n=309$ ) pode não capturar toda a diversidade populacional, variantes virais ou estados vacinais. Portanto, a generalização do modelo para outros conjuntos de dados (diferentes instrumentos, populações, períodos) precisa ser rigorosamente avaliada. A validação clínica prospectiva é essencial para confirmar a utilidade prática.

### 3.7 Considerações Finais

Este capítulo apresentou o desenvolvimento e a validação de uma arquitetura de CNN 1D para a detecção de COVID-19 a partir de espectros Raman de soro sanguíneo. Os resultados demonstraram que o modelo proposto alcançou um desempenho diagnóstico superior (Acurácia: 96,8%) em comparação com diversas técnicas de referência no conjunto de dados público utilizado. As principais contribuições desta investigação podem ser sumarizadas da seguinte forma:

- ❑ **Aplicação e Avaliação Otimizada de 1D CNN:** Demonstrou-se que uma arquitetura 1D CNN customizada pode superar significativamente benchmarks de ML e *deep learning* na classificação de espectros Raman de soro para COVID-19 neste dataset público, alcançando estado da arte em acurácia e métricas balanceadas.
- ❑ **Análise de Explicabilidade (XAI) via SHAP:** Foi realizada uma análise pioneira, neste contexto específico (COVID-19, Raman de soro, CNN), utilizando SHAP para identificar os deslocamentos Raman mais salientes. A análise revelou que o modelo baseou suas decisões em características espectrais associadas a alterações em proteínas e lipídios, consistentes com a fisiopatologia da COVID-19.
- ❑ **Comparação Abrangente e Benchmark:** O trabalho incluiu uma comparação extensiva com múltiplos algoritmos, estabelecendo um benchmark robusto para futuras pesquisas neste dataset público (YIN et al., 2021).
- ❑ **Reprodutibilidade:** Ao usar dados públicos e detalhar a metodologia, o estudo promove a reprodutibilidade e comparação.

A combinação de alta performance e interpretabilidade biológica valida a arquitetura CNN proposta como uma ferramenta robusta. Este estudo cumpriu, portanto, o objetivo de avaliar a contribuição do modelo para esta modalidade espectroscópica, utilizando um conjunto de dados público de soro sanguíneo, uma vez que não foram identificadas, até o momento da pesquisa, bases de dados de espectroscopia Raman aplicadas a amostras de saliva para a COVID-19.

Dando prosseguimento aos objetivos centrais desta dissertação, o capítulo seguinte concentrará em uma abordagem que reflete integralmente a proposta de um método diagnóstico ideal. Será explorada a análise de espectros ATR-FTIR de amostras de saliva, um cenário que se alinha diretamente aos pilares da pesquisa — **coleta não invasiva, tecnologia sustentável e processamento rápido e acurado**. A investigação de uma arquitetura híbrida CNN-BiLSTM para esta nova modalidade representa o foco principal deste trabalho.

Finalmente, como encaminhamentos futuros diretos deste trabalho, sugere-se a validação externa do modelo em conjuntos de dados maiores e mais diversos, a exploração de arquiteturas mais avançadas e a fusão de dados espectrais com informações clínicas.

---

# Arquitetura CNN-BiLSTM para detecção de COVID-19 via espectroscopia ATR-FTIR

## 4.1 Introdução

Após a exploração da espectroscopia Raman com CNNs no Capítulo 3, este capítulo avança a investigação para uma modalidade que se alinha integralmente aos objetivos centrais desta dissertação: a aplicação da espectroscopia ATR-FTIR em amostras de saliva para a detecção de COVID-19, em um cenário de amostragem não invasiva.

Um diferencial crucial deste estudo, que eleva significativamente seu rigor e relevância clínica, reside na composição dos grupos de amostragem. O desafio aqui não é distinguir pacientes infectados de controles saudáveis, mas sim de um grupo controle composto por pacientes também sintomáticos que procuraram atendimento médico com suspeita de COVID-19, mas obtiveram resultado negativo. Essa abordagem emula o desafio diagnóstico real enfrentado na linha de frente durante uma pandemia, onde a tarefa é diferenciar a COVID-19 de outras condições com sintomatologia sobreposta (e.g., influenza, resfriados comuns). O problema de classificação torna-se, portanto, substancialmente mais complexo, exigindo um modelo capaz de identificar alterações bioquímicas muito mais sutis.

Para enfrentar este cenário desafiador, a principal inovação apresentada é o desenvolvimento e a avaliação de uma arquitetura de aprendizado profundo híbrida, que combina CNN com a BiLSTM. O objetivo é investigar se essa abordagem híbrida pode capturar com maior eficácia as assinaturas espectrais que distinguem as duas coortes de pacientes sintomáticos, aproveitando a capacidade das CNNs de extrair características locais e das BiLSTMs de modelar dependências em toda a sequência do espectro.

Este capítulo detalha a metodologia completa, desde a aquisição e pré-processamento dos dados de saliva, passando pela descrição da arquitetura CNN-BiLSTM e sua otimiza-

ção, até a apresentação e discussão dos resultados comparativos com outras técnicas de aprendizado de máquina. A performance dos modelos será avaliada utilizando as métricas de Acurácia, Sensibilidade, Especificidade e F1-Score.

## 4.2 Contexto e Motivação

A persistência da pandemia de COVID-19 e a emergência de novas variantes, aliadas à distribuição desigual de vacinas, reforçam a necessidade contínua de métodos de testagem rápidos, acessíveis e sustentáveis Frederick National Laboratory (2024). A espectroscopia vibracional, em particular a ATR-FTIR, emerge como uma tecnologia promissora devido à sua rapidez, portabilidade, custo-benefício e natureza livre de reagentes, reduzindo o desperdício ambiental (NASEER et al., 2021; ALKHUDER, 2022). A utilização da saliva como biofluido é particularmente atraente por permitir a coleta de amostras de forma não invasiva, aumentando a aceitação e viabilidade da testagem em larga escala (CAIXETA et al., 2023; OLIVEIRA et al., 2023).

Apesar do potencial da ATR-FTIR em saliva, a análise dos espectros resultantes para diagnóstico ainda é desafiadora. A hipótese central deste estudo foi que uma arquitetura híbrida CNN-BiLSTM poderia melhorar o desempenho da classificação em comparação com CNNs puras ou métodos tradicionais. A CNN seria responsável pela extração robusta de características locais nos espectros (correspondentes a picos e vales específicos), enquanto a LSTM modelaria potenciais dependências sequenciais ou de longo alcance ao longo dos números de onda do espectro infravermelho, capturando o contexto espectral mais amplo.

## 4.3 Objetivo do Estudo

Os principais objetivos deste estudo foram:

- ❑ Desenvolver e implementar uma arquitetura CNN-BiLSTM para analisar espectros ATR-FTIR de saliva para detecção de COVID-19.
- ❑ Comparar o desempenho preditivo do modelo CNN-BiLSTM com um modelo CNN puro (otimizado de forma similar) e com métodos de aprendizado de máquina tradicionais (NB, RF, XGB, MLP, SVM) e um modelo Transformer.
- ❑ Avaliar especificamente a contribuição da camada LSTM para a melhoria do desempenho em relação ao modelo CNN base.

## 4.4 Metodologia

Esta seção descreve a pipeline metodológica completa utilizada para desenvolver e avaliar a arquitetura híbrida CNN-BiLSTM na detecção de COVID-19 a partir de espectros ATR-FTIR de saliva. O processo abrange desde a aquisição e o pré-processamento dos dados espectrais até o detalhamento da arquitetura do modelo proposto e o procedimento de otimização sistemática de seus hiperparâmetros.

### 4.4.1 Aquisição dos Dados

Os dados utilizados foram coletados sob aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa local. O conjunto de dados é composto por 200 amostras de saliva, divididas igualmente em: 100 amostras de pacientes com diagnóstico positivo para COVID-19 (grupo COVID-19) e 100 amostras de indivíduos que apresentavam sintomas gripais, mas com teste negativo para COVID-19.

As amostras de saliva foram analisadas utilizando um espectrômetro ATR-FTIR. O processo envolveu colocar uma pequena quantidade de saliva sobre o cristal ATR, direcionar um feixe de infravermelho que sofre múltiplas reflexões internas (penetrando na amostra a cada reflexão) e coletar o espectro de absorbância resultante, que funciona como uma “impressão digital molecular” da amostra.

A Figura 12 mostra os espectros médios de cada grupo e a sobreposição dos espectros individuais. Semelhante aos dados Raman do capítulo anterior, observa-se uma considerável sobreposição entre os espectros dos dois grupos, indicando a dificuldade da tarefa de classificação.

### 4.4.2 Pré-processamento dos Dados

Assim como no estudo com dados Raman (Capítulo 3), duas etapas de pré-processamento foram aplicadas aos espectros ATR-FTIR brutos:

- **Filtragem Savitzky-Golay (SG):** Utilizada para suavizar os espectros e reduzir ruídos de alta frequência, preservando a forma e a largura das bandas espectrais relevantes (SAVITZKY; GOLAY, 1964).
- **Normalização Vetorial (Norma Euclidiana):** Aplicada para ajustar a escala das intensidades dos espectros, tornando-os comparáveis e reduzindo variações relacionadas à concentração ou ao caminho óptico.

### 4.4.3 Arquitetura do Modelo CNN-BiLSTM

A arquitetura proposta combina camadas convolucionais para extração de características locais e uma camada BiLSTM para modelar dependências sequenciais nos espectros

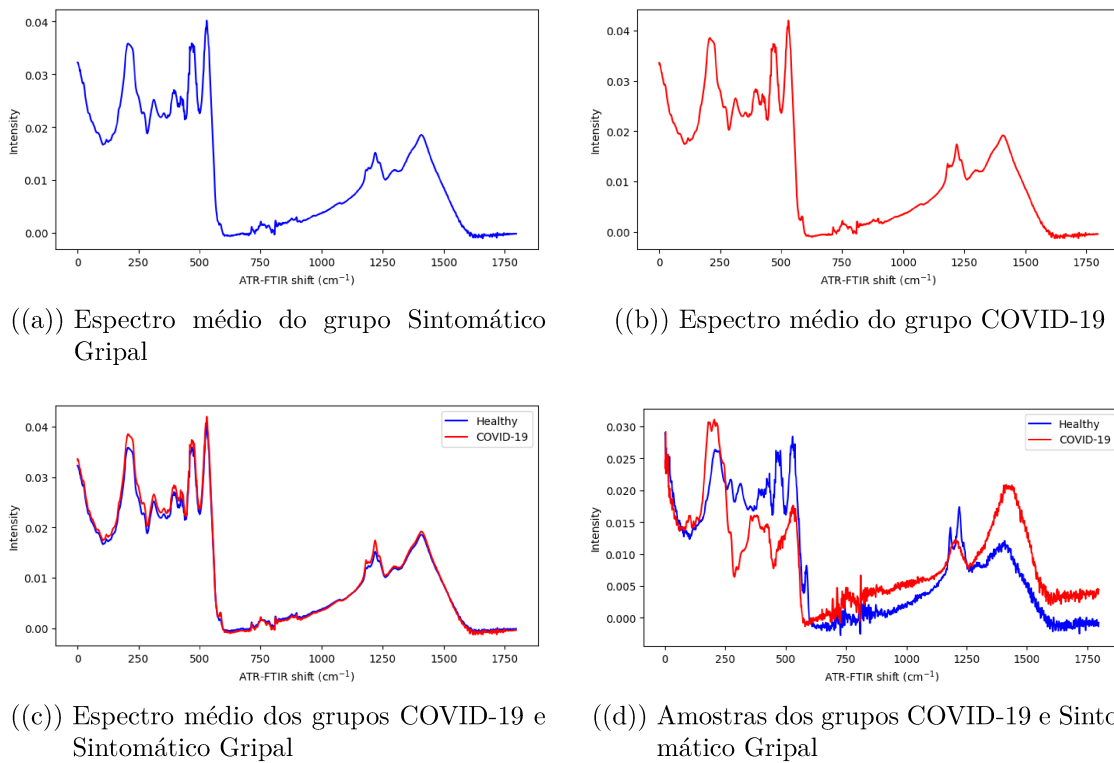


Figura 12 – Visualização dos espectros ATR-FTIR de saliva: (a) Média do grupo Sintomático Gripal, (b) Média do grupo COVID-19, (c) Comparação das médias, (d) Plotagem de todos os espectros individuais.

ATR-FTIR. A estrutura geral é apresentada na Figura 13 e detalhada na Tabela 5.

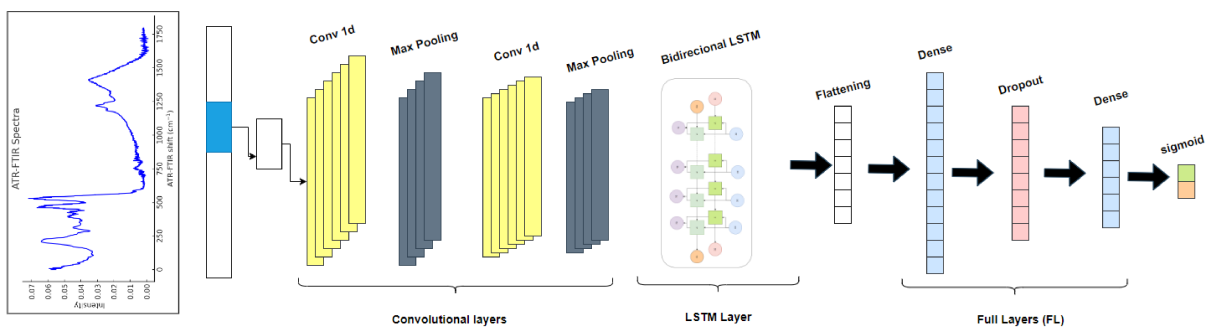


Figura 13 – Arquitetura da Rede Neural híbrida 1D CNN-BiLSTM proposta para detecção de COVID-19 a partir de espectros ATR-FTIR de saliva.

Tabela 5 – Detalhes da Arquitetura do Modelo CNN-BiLSTM Proposto.

No.	Camada	Hiperparâmetros Otimizáveis/Fixos
1	Conv1D	filtros, tamanho_kernel, ativação, regularizador_kernel = l2(0.001)
2	MaxPooling1D	tamanho_pool, passos (strides)
3	Conv1D	filtros, tamanho_kernel, ativação, regularizador_kernel = l2(0.001)
4	MaxPooling1D	tamanho_pool, passos (strides)
5	Bidirectional LSTM	unidades, return_sequences = True, regularizador_kernel = l2(0.001)
6	Flatten	-
7	Dense	unidades_dense, ativação, regularizador_kernel = l2(0.001)
8	Dropout	taxa_dropout
9	Dense	unidades_dense, ativação
10	Dense	unidades_dense = 1, ativação = sigmoid

As principais camadas e suas funções são:

- **Camadas Conv1D:** Extraem características locais (features) dos espectros, como picos e vales, usando filtros convolucionais. A equação da convolução 1D é a mesma apresentada na Eq. 19, seguida pela função de ativação ReLU (Eq. 20). A regularização L2 é aplicada aos pesos ( $w$ ) para penalizar pesos grandes e ajudar a prevenir overfitting (METCALF et al., 2019):

$$L_2 = \lambda \sum_k w_k^2 \quad (29)$$

- **Camadas MaxPooling1D:** Reduzem a dimensionalidade espacial (comprimento) dos mapas de características gerados pelas camadas Conv1D, mantendo as informações mais salientes (valor máximo em cada janela) e conferindo alguma invariância a pequenas translações (Eq. 21) (TAYE, 2023).
- **Camada Bidirectional LSTM (BiLSTM):** Processa a sequência de características extraídas pelas CNNs em ambas as direções (passado para futuro e futuro para passado). Isso permite que a rede capture dependências contextuais ao longo do espectro (considerado como uma sequência de números de onda), utilizando informações de ambas as direções para tomar decisões sobre cada ponto da sequência (FAN et al., 2024a). A dinâmica básica de uma célula LSTM envolve portões de entrada, esquecimento e saída para controlar o fluxo de informação através do estado da célula. A equação básica do estado oculto ( $h_t$ ) é:

$$h_t = \text{LSTM}(x_t, h_{t-1}) \quad (30)$$

A BiLSTM concatena as saídas das LSTMs que processam a sequência na direção normal ( $\vec{h}_t$ ) e na direção reversa ( $\overleftarrow{h}_t$ ). O parâmetro `return_sequences=True` indica que a saída da camada BiLSTM será uma sequência, a ser processada pela próxima camada (Flatten neste caso, após a BiLSTM processar toda a sequência reduzida pela CNN).

- ❑ **Camada Flatten:** Transforma a saída sequencial da BiLSTM (ou a última saída, se `return_sequences=False` fosse usado antes de uma camada Dense) em um vetor unidimensional, preparando os dados para as camadas de classificação totalmente conectadas (EDUCATIVE.IO, 2024).
  
- ❑ **Camadas Dense e Dropout:** Camadas totalmente conectadas (Dense) realizam a classificação final com base nas características extraídas e processadas. Regularização L2 e Dropout (desativação aleatória de neurônios durante o treinamento) são usadas para prevenir overfitting (SRIVASTAVA et al., 2014). A equação da camada densa é:

$$y = \sigma(Wx + b) \quad (31)$$

onde  $\sigma$  é a função de ativação (como ReLU ou tanh nas camadas ocultas). A camada de saída utiliza a função de ativação Sigmoid (Eq. 22) para produzir uma probabilidade entre 0 e 1 para a classificação binária (COVID-19 vs. Sintomático Gripal).

A combinação CNN-BiLSTM é justificada pela capacidade da CNN em extrair features hierárquicas locais relevantes dos espectros ATR-FTIR, enquanto a BiLSTM modela as relações sequenciais e contextuais entre essas features ao longo do espectro, potencialmente capturando padrões mais complexos do que cada arquitetura isoladamente.

#### 4.4.4 Otimização de Hiperparâmetros

Os hiperparâmetros da arquitetura CNN-BiLSTM (e também da CNN base usada para comparação) foram otimizados usando a biblioteca Optuna (AKIBA et al., 2019). A Optuna emprega algoritmos de otimização Bayesiana (especificamente, Tree-structured Parzen Estimator - TPE) para explorar eficientemente o espaço de busca de hiperparâmetros, focando em regiões promissoras para encontrar combinações que maximizem uma métrica de desempenho no conjunto de validação. Neste estudo, a métrica otimizada foi a acurácia na validação. A Tabela 6 mostra os intervalos e valores discretos explorados para cada hiperparâmetro durante o processo de otimização.

Tabela 6 – Configuração e Espaço de Busca dos Hiperparâmetros Otimizados via Optuna. Valores em {} são escolhas discretas, valores em [] são intervalos contínuos ou limites para inteiros.

Hiperparâmetro	Valores/Intervalos Explorados
ativação (Conv/Dense)	{relu, tanh}
taxa_dropout	[0.0, 0.3] (uniforme)
unidades_lstm	{0, 16, 32, 64, 128} (categórico, 0 desativa a camada)
unidades_dense	{32, 64, 128, 256} (categórico)
filtros (Conv1D)	{8, 32, 64, 128, 256} (categórico)
tamanho_kernel (Conv1D)	{2, 3, 4, 5} (inteiro)
tamanho_pool (MaxPool1D)	{2, 3, 4, 5} (inteiro)
passos (MaxPool1D)	{1, 2, 3, 4} (inteiro)
otimizador	{adam, sgd} (categórico)
taxa_aprendizado	[1e-5, 1e-1] (escala logarítmica)

## 4.5 Configuração Experimental e Métricas de Avaliação

De forma análoga ao estudo anterior, a Figura 14 apresenta o fluxograma que sumariza a metodologia geral de treinamento e avaliação aplicada a todos os modelos investigados neste capítulo.

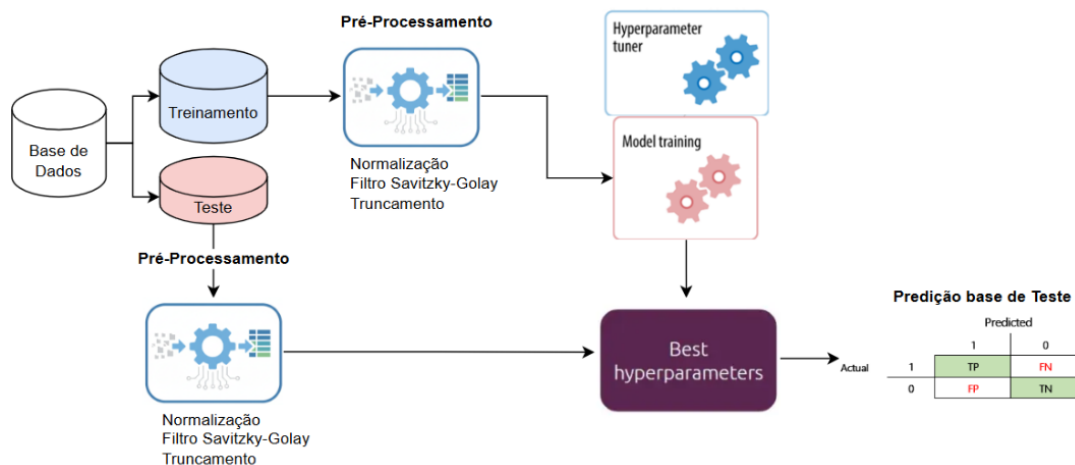


Figura 14 – Fluxograma metodológico geral para o treinamento e avaliação dos modelos. O processo ilustra a separação dos dados em treinamento e teste, a aplicação idêntica do pré-processamento, a otimização de hiperparâmetros (Hyperparameter tuner) e o treinamento do modelo (Model training) usando apenas os dados de treinamento, e a avaliação final com os melhores hiperparâmetros na base de teste, gerando a matriz de confusão.

O desempenho dos modelos foi avaliado através de um procedimento robusto para mitigar a dependência de uma única divisão treino/teste e fornecer uma estimativa mais confiável da generalização. Foram realizadas 10 simulações independentes. Em cada

simulação, foi empregada validação cruzada estratificada de 10 folds (10-fold stratified cross-validation). A estratificação garante que a proporção entre as classes (COVID-19 e Sintomático Gripal) seja mantida em cada fold.

Dentro de cada fold da validação cruzada, 90% dos dados foram usados para treinar e validar o modelo (conjunto de desenvolvimento), e os 10% restantes foram reservados como conjunto de teste (held-out test set) para avaliação final do modelo treinado naquele fold. A otimização de hiperparâmetros com Optuna (por 200 iterações) foi realizada dentro de cada fold, utilizando uma divisão interna do conjunto de desenvolvimento (por exemplo, 80% para treino e 20% para validação interna da Optuna) para encontrar os melhores hiperparâmetros baseados na acurácia de validação interna. O modelo final para aquele fold foi então treinado no conjunto completo de desenvolvimento (os 90%) com os hiperparâmetros otimizados e avaliado no conjunto de teste (os 10%).

Os resultados finais reportados são a média e o desvio padrão das métricas de desempenho calculadas nos conjuntos de teste ao longo dos 10 folds e das 10 simulações independentes (totalizando 100 avaliações de teste).

As simulações foram realizadas em um laptop com processador Core i7 9ª Geração, 32 GB RAM e GPU GeForce GTX 1660Ti, utilizando a linguagem Python e bibliotecas como TensorFlow/Keras, Scikit-learn e Optuna.

O modelo CNN-BiLSTM proposto foi comparado com os seguintes modelos de benchmark, todos avaliados sob o mesmo esquema de validação cruzada:

- ❑ **CNN:** Uma versão da arquitetura proposta, mas sem a camada BiLSTM (as camadas Conv1D/MaxPooling alimentam diretamente a camada Flatten). Seus hiperparâmetros também foram otimizados usando Optuna.
- ❑ **Transformer:** Uma implementação de um modelo baseado em Transformer para classificação de séries temporais/sequências, seguindo a abordagem descrita em (WEN et al., 2022), adaptada para os dados espectrais.
- ❑ **Métodos Tradicionais de Machine Learning:**
  - Naive Bayes (NB) (especificamente Gaussian Naive Bayes)
  - Random Forest (RF)
  - Extreme Gradient Boosting (XGB)
  - Multi-Layer Perceptron (MLP)
  - Support Vector Machine (SVM) (com kernel RBF por padrão)

Para garantir uma comparação justa, os hiperparâmetros destes modelos também foram sistematicamente otimizados. O processo seguiu o mesmo protocolo rigoroso aplicado à arquitetura CNN-BiLSTM, utilizando a biblioteca Optuna dentro do esquema de 10 simulações com validação cruzada para encontrar a melhor configuração para cada algoritmo.

## 4.6 Resultados Obtidos

A Tabela 7 apresenta os resultados médios ( $\pm$  desvio padrão) obtidos pelas 10 simulações de validação cruzada 10-fold para todos os modelos avaliados no conjunto de dados ATR-FTIR de saliva.

Tabela 7 – Resultados médios ( $\pm$  desvio padrão) da arquitetura CNN-BiLSTM proposta em comparação com CNN, Transformer e outros algoritmos de classificação no dataset de COVID-19 (ATR-FTIR Saliva). Melhores resultados médios por métrica em negrito.

Modelo	Acurácia	Sensibilidade	Especificidade	Precisão	F1-Score
NB	0.50 $\pm$ 0.107	0.72 $\pm$ 0.162	0.27 $\pm$ 0.164	0.50 $\pm$ 0.076	0.58 $\pm$ 0.162
RF	0.55 $\pm$ 0.101	0.54 $\pm$ 0.171	0.55 $\pm$ 0.232	0.56 $\pm$ 0.117	0.54 $\pm$ 0.171
XGB	0.54 $\pm$ 0.125	0.51 $\pm$ 0.208	0.56 $\pm$ 0.190	0.53 $\pm$ 0.138	0.51 $\pm$ 0.208
MLP	0.54 $\pm$ 0.129	0.51 $\pm$ 0.208	0.56 $\pm$ 0.127	0.53 $\pm$ 0.127	0.51 $\pm$ 0.208
SVM	0.54 $\pm$ 0.094	<b>0.88<math>\pm</math>0.193</b>	0.20 $\pm$ 0.133	0.52 $\pm$ 0.064	0.65 $\pm$ 0.193
CNN	0.76 $\pm$ 0.057	0.83 $\pm$ 0.125	0.69 $\pm$ 0.120	0.74 $\pm$ 0.070	0.77 $\pm$ 0.125
Transformer	0.67 $\pm$ 0.111	0.65 $\pm$ 0.143	0.68 $\pm$ 0.215	0.70 $\pm$ 0.163	0.66 $\pm$ 0.104
<b>CNN-BiLSTM</b>	<b>0.80<math>\pm</math>0.093</b>	0.82 $\pm$ 0.103	<b>0.77<math>\pm</math>0.157</b>	<b>0.80<math>\pm</math>0.125</b>	<b>0.80<math>\pm</math>0.086</b>

Os resultados indicam que o modelo CNN-BiLSTM proposto alcançou o melhor desempenho geral, superando todos os outros modelos na maioria das métricas avaliadas, incluindo Acurácia, Especificidade, Precisão e F1-Score, com valores médios de 0.80 para Acurácia e F1-Score.

É notável a melhoria de desempenho em relação ao modelo CNN base, que obteve Acurácia média de 0.76 e F1-Score de 0.77. Isso sugere que a inclusão da camada BiLSTM contribuiu positivamente para a capacidade do modelo em discriminar entre os grupos, validando a hipótese de que a modelagem de dependências sequenciais nos espectros ATR-FTIR agrega valor à análise baseada apenas em características locais extraídas pela CNN.

Os modelos tradicionais de machine learning (NB, RF, XGB, MLP, SVM) apresentaram desempenho significativamente inferior, com acurácias próximas ao acaso (0.50-0.55), indicando dificuldade em lidar com a complexidade e a alta dimensionalidade dos dados espectrais neste problema de classificação. O SVM, apesar de alcançar a maior Sensibilidade média (0.88), o fez ao custo de uma Especificidade extremamente baixa (0.20), classificando incorretamente a maioria dos casos negativos (Sintomático Gripal) como positivos (COVID-19), o que o torna inadequado para uma aplicação prática confiável.

O modelo Transformer, embora baseado em mecanismos de atenção projetados para capturar relações de longo alcance, foi superado pelos modelos baseados em CNN neste estudo, apresentando desempenho intermediário e maior variabilidade nos resultados, como indicado pelos desvios padrão relativamente altos em algumas métricas.

A Figura 15 ilustra a distribuição do desempenho (valores médios por simulação nos

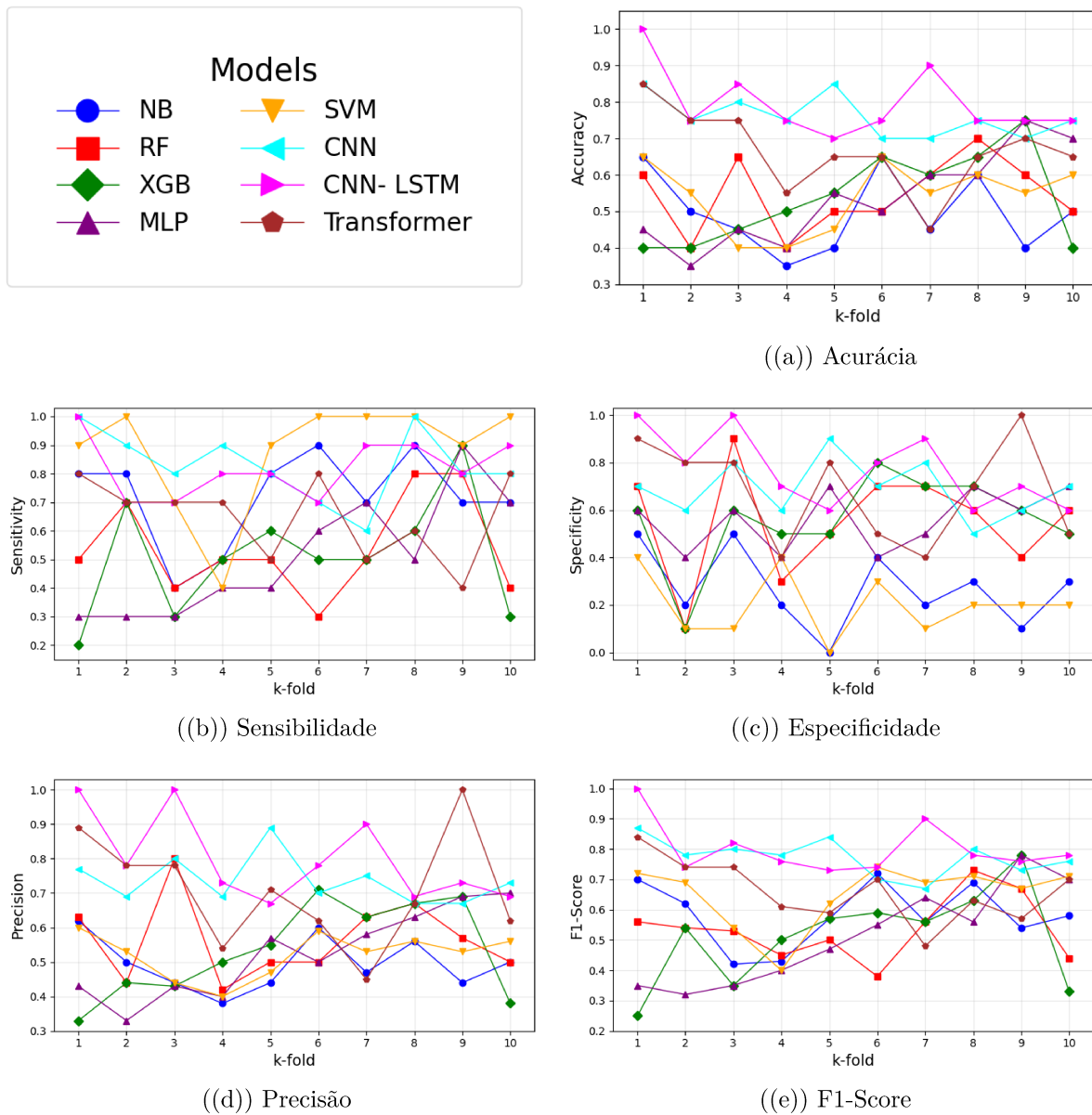


Figura 15 – Análise do desempenho preditivo (médias dos folds) das técnicas comparadas ao longo das 10 simulações da validação cruzada 10-fold para cada métrica.

10 folds) dos modelos ao longo das 10 simulações independentes para cada métrica, fornecendo uma visão da variabilidade e consistência dos resultados.

Os gráficos de distribuição (boxplots) confirmam visualmente a superioridade do modelo CNN-BiLSTM em termos de desempenho mediano e a consistência (menor dispersão em Acurácia e F1-Score) em comparação com os outros modelos. Os modelos tradicionais mostram desempenho centrado próximo a 0.5, enquanto CNN e CNN-BiLSTM se destacam positivamente.

Para obter uma compreensão mais aprofundada de como o modelo CNN-BiLSTM processa os dados espectrais, foi utilizada a técnica t-Distributed Stochastic Neighbor Embedding (t-SNE) para visualização. O t-SNE é um método de redução de dimensiona-

lidade que é particularmente eficaz para visualizar conjuntos de dados de alta dimensão em um espaço de baixa dimensão (geralmente 2D), revelando a estrutura subjacente e a separação entre agrupamentos.

A Figura 16 compara a projeção t-SNE dos espectros ATR-FTIR originais pré-processados (à esquerda) com a projeção das características extraídas pelo modelo CNN-BiLSTM após a camada *Flatten* (à direita), antes das camadas finais de classificação.

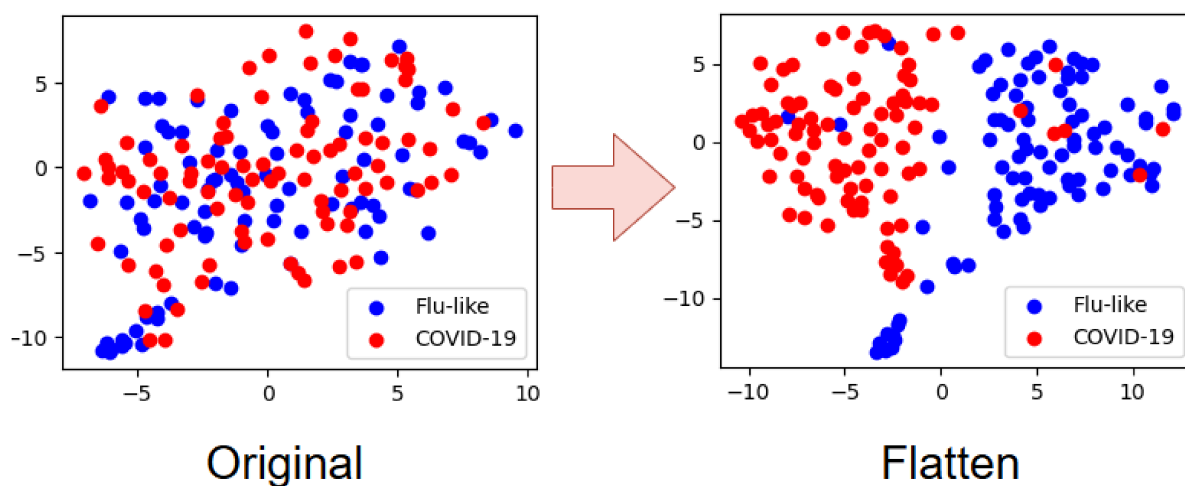


Figura 16 – Visualização t-SNE comparando os dados espectrais ATR-FTIR originais pré-processados (Esquerda) com as características extraídas pelo modelo CNN-BiLSTM após a camada *Flatten* (Direita). Pontos azuis representam o grupo Sintomático Gripal e pontos vermelhos representam o grupo COVID-19.

No painel esquerdo da Figura 16, a projeção dos dados de entrada mostra uma sobreposição considerável entre as amostras do grupo Sintomático Gripal (azul) e do grupo COVID-19 (vermelho). Isso demonstra visualmente a dificuldade de separar os grupos diretamente a partir dos dados espectrais brutos, justificando a necessidade de modelos de aprendizado mais complexos.

Em contraste, o painel direito revela uma separação marcadamente melhor entre as classes após o processamento pelas camadas convolucionais e BiLSTM. As amostras de COVID-19 (vermelho) formam um agrupamento mais distinto, enquanto as amostras do grupo Sintomático Gripal (azul) também se agrupam de forma mais coesa. Essa evidência visual sugere que a arquitetura CNN-BiLSTM aprendeu a transformar os dados de entrada em um novo espaço de características onde as duas classes são substancialmente mais separáveis, o que facilita a tarefa de classificação e corrobora os resultados quantitativos superiores apresentados na Tabela 7.

## 4.7 Discussão dos Resultados

Os resultados apresentados demonstram a eficácia da arquitetura híbrida CNN-BiLSTM proposta para a classificação de espectros ATR-FTIR de saliva na distinção entre indivíduos com COVID-19 e aqueles com sintomas gripais (Flu-like). O modelo proposto superou consistentemente tanto a abordagem CNN pura quanto os métodos de machine learning tradicionais e o modelo Transformer neste conjunto de dados específico, que representa uma tarefa de classificação desafiadora devido à similaridade clínica dos grupos e à complexidade dos dados espectrais. Atingir uma acurácia e F1-Score médios de 80% neste cenário é um resultado promissor para o potencial da técnica.

A melhoria observada ao adicionar a camada BiLSTM à arquitetura CNN (um aumento de aproximadamente 4 pontos percentuais na acurácia média) corrobora a hipótese de que existem dependências sequenciais ou de longo alcance informativas ao longo dos números de onda no espectro ATR-FTIR. A BiLSTM parece ser capaz de modelar eficazmente essas relações contextuais entre as características locais extraídas pela CNN, levando a uma melhor performance discriminativa. Isso se alinha com a fundamentação teórica sobre o papel complementar dessas duas arquiteturas (discutido no Capítulo 2 e na Seção 4.3.3).

Comparando com os trabalhos relacionados (Seção 4.2.2), este estudo contribui ao validar empiricamente uma arquitetura híbrida CNN-BiLSTM otimizada especificamente para a análise de ATR-FTIR de saliva no contexto da COVID-19, demonstrando seu desempenho superior em relação a abordagens não-híbridas ou tradicionais frequentemente utilizadas.

A análise do desempenho dos modelos de benchmark também fornece insights importantes. A baixa performance dos modelos tradicionais sugere que eles podem não ser capazes de extrair informações complexas e sutis dos espectros brutos ou pré-processados sem uma engenharia de características mais elaborada. O caso do SVM, com alta sensibilidade e baixíssima especificidade, exemplifica um problema comum em aplicações clínicas: um modelo pode parecer bom em uma métrica (identificar corretamente os doentes), mas ser péssimo em outra (identificar corretamente os não-doentes), levando a um número excessivo de falsos alarmes. Isso ressalta a importância de avaliar um conjunto balanceado de métricas (Acurácia, Sensibilidade, Especificidade, Precisão, F1) e considerar o equilíbrio entre sensibilidade e especificidade. O modelo CNN-BiLSTM apresentou o melhor equilíbrio, com Sensibilidade de 0.82 e Especificidade de 0.77.

Para aumentar a interpretabilidade do modelo e entender quais regiões espectrais foram mais importantes para a classificação, foi empregada a análise SHAP (SHapley Additive exPlanations). O SHAP é um método que calcula a contribuição de cada característica de entrada (neste caso, os números de onda) para a predição final do modelo.

A análise revelou que o modelo CNN-BiLSTM focou em picos espectrais que correspondem a vibrações moleculares de biomoléculas chave presentes na saliva. A Tabela 8

detalha as principais bandas de absorção no infravermelho e suas atribuições biomoleculares, que foram identificadas como importantes pelo modelo.

Tabela 8 – Picos espectrais ATR-FTIR (em  $\text{cm}^{-1}$ ) associados aos principais constituintes biomoleculares em amostras biológicas. A tabela delinea os modos vibracionais característicos de lipídios, proteínas e ácidos nucleicos.

Número de Onda ( $\text{cm}^{-1}$ )	Atribuição	Biomolécula
2922	Estiramento $\text{CH}_2$ assimétrico de cadeias acil	Lipídios
2920	Estiramento $\text{CH}_2$ assimétrico de cadeias acil	Lipídios
1769	Banda não atribuída	—
1744	Vibração do grupo éster de triglicerídeos	Lipídios
1696	Folha- $\beta$ antiparalela (Amida I)	Proteínas
1674	Estiramento $\text{C}=\text{O}$ (Amida I)	Proteínas
1670	Estiramento $\text{C}=\text{O}$ (Amida I)	Proteínas
1375	Estiramento $\text{C}-\text{N}$ de citosina	Ácidos nucleicos
1374	Estiramento $\text{C}-\text{N}$ de citosina	Ácidos nucleicos
1312	Componentes da banda Amida III	Proteínas

A análise indicou que alterações nas regiões associadas a lipídios ( $2922\text{-}2920\text{ cm}^{-1}$  e  $1744\text{ cm}^{-1}$ ), proteínas (bandas Amida I e III) e ácidos nucleicos ( $1375\text{-}1374\text{ cm}^{-1}$ ) foram cruciais para a diferenciação entre os grupos COVID-19 e Sintomático Gripal. Esses resultados estão alinhados com a literatura, que sugere que infecções virais, como a COVID-19, podem induzir alterações significativas no perfil metabólico e na composição de biomoléculas do hospedeiro, que são detectáveis pela espectroscopia vibracional. A capacidade do modelo de focar nessas regiões biologicamente relevantes aumenta a confiança em suas previsões e abre caminho para a identificação de biomarcadores espectrais.

As principais limitações deste estudo devem ser reconhecidas. O tamanho do conjunto de dados ( $N=200$ ) é relativamente modesto para padrões de aprendizado profundo, o que pode impactar a generalização do modelo. Além disso, os dados provêm de uma única fonte, e a validação em coortes independentes e multicêntricas seria essencial. O estudo comparou COVID-19 apenas com sintomáticos gripais; a inclusão de controles saudáveis assintomáticos e outras condições respiratórias poderia fornecer uma avaliação mais completa.

#### 4.7.1 Discussão dos Resultados de Análise Estatística

Para validar estatisticamente a superioridade do modelo CNN-BiLSTM proposto em relação aos demais modelos avaliados, foram aplicados testes estatísticos não paramétri-

cos apropriados para comparação de múltiplos classificadores. Especificamente, utilizou-se o teste de Friedman para detectar diferenças significativas entre os modelos, seguido pelo teste post-hoc de Nemenyi para comparações pareadas, conforme recomendado por (DEMŠAR, 2006) para avaliação de algoritmos de aprendizado de máquina.

**Teste de Friedman:** O teste foi aplicado para cada métrica de desempenho (Acurácia, Sensibilidade, Especificidade, Precisão e F1-Score) considerando os resultados das 10 simulações de validação cruzada 10-fold. Este teste não paramétrico é adequado para comparar múltiplos algoritmos em múltiplos conjuntos de dados (ou simulações), testando a hipótese nula de que todos os algoritmos apresentam desempenho equivalente.

Os resultados do teste de Friedman revelaram diferenças estatisticamente significativas entre os modelos para todas as métricas avaliadas:

- ❑ **Acurácia:**  $\chi^2 = 42,81$ ,  $p < 0,001$
- ❑ **Sensibilidade:**  $\chi^2 = 32,84$ ,  $p < 0,001$
- ❑ **Especificidade:**  $\chi^2 = 42,27$ ,  $p < 0,001$
- ❑ **Precisão:**  $\chi^2 = 38,60$ ,  $p < 0,001$
- ❑ **F1-Score:**  $\chi^2 = 37,67$ ,  $p < 0,001$

Em todas as métricas, o  $p$ -valor foi significativamente inferior ao nível de significância de **\*\*0,05\*\***, rejeitando a hipótese nula e confirmando que existem diferenças estatisticamente significativas entre os modelos avaliados.

O teste de Friedman também fornece um ranking médio para cada modelo, onde valores menores indicam melhor desempenho. A Tabela 9 apresenta o ranking médio do modelo CNN-BiLSTM proposto em comparação com os demais modelos para cada métrica.

Tabela 9 – Ranking médio dos modelos segundo o teste de Friedman para cada métrica de desempenho. Valores menores indicam melhor desempenho.

Modelo	Acurácia	Sensibilidade	Especificidade	Precisão	F1-Score
<b>CNN-BiLSTM</b>	<b>1,45</b>	3,20	<b>2,10</b>	<b>1,55</b>	<b>1,70</b>
CNN	2,05	2,80	3,00	2,60	2,15
Transformer	3,85	5,05	3,35	3,30	4,60
SVM	5,90	<b>2,20</b>	7,45	6,05	3,85
XGB	5,20	6,15	4,30	5,15	5,95
MLP	5,50	6,30	4,20	5,70	6,30
RF	5,55	6,05	4,60	5,10	5,90
NB	6,50	4,25	7,00	6,55	5,55

O modelo CNN-BiLSTM proposto obteve o melhor ranking médio (menor valor) em quatro das cinco métricas avaliadas: Acurácia (1,45), Especificidade (2,10), Precisão (1,55) e F1-Score (1,70). Para a métrica de Sensibilidade, o SVM obteve o melhor ranking

(2,20), seguido pela CNN (2,80) e pelo CNN-BiLSTM (3,20). No entanto, como discutido anteriormente, o alto desempenho do SVM em Sensibilidade ocorreu às custas de uma Especificidade extremamente baixa (ranking de 7,45), indicando um viés significativo do modelo.

**Teste Post-Hoc de Nemenyi:** Após confirmar a existência de diferenças significativas através do teste de Friedman, o teste post-hoc de Nemenyi foi aplicado para realizar comparações pareadas entre o modelo CNN-BiLSTM proposto e cada um dos outros modelos. Este teste controla a taxa de erro familiar (*family-wise error rate*) e identifica quais pares de modelos apresentam diferenças estatisticamente significativas.

A Tabela 10 apresenta os  $p$ -valores das comparações pareadas entre o modelo CNN-BiLSTM e os demais modelos para cada métrica, considerando um nível de significância de  $**0,05**$ .

Tabela 10 – Resultados do teste post-hoc de Nemenyi comparando o modelo CNN-BiLSTM proposto com os demais modelos. Valores de  $p < 0,05$  indicam diferença estatisticamente significativa (marcados com \*).

Modelo vs. CNN-BiLSTM	Acurácia	Sensibilidade	Especificidade	Precisão	F1-Score
NB	0,0001*	0,9800	0,0002*	0,0001*	0,0104*
RF	0,0045*	0,1551	0,3034	0,0263*	0,0032*
XGB	0,0143*	0,1246	0,4761	0,0227*	0,0026*
MLP	0,0054*	0,0877	0,5390	0,0038*	0,0007*
SVM	0,0013*	0,9849	0,0000*	0,0010*	0,5074
CNN	0,9994	1,0000	0,9920	0,9800	0,9999
Transformer	0,3571	0,6947	0,9478	0,7521	0,1392

Os resultados do teste de Nemenyi revelam que:

**Para Acurácia e Precisão**, o modelo CNN-BiLSTM é estatisticamente superior a todos os modelos tradicionais de *machine learning* (NB, RF, XGB, MLP, SVM) com  $p < 0,05$ . Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em relação à CNN ( $p = 0,9994$  e  $p = 0,9800$ , respectivamente) e ao Transformer ( $p = 0,3571$  e  $p = 0,7521$ , respectivamente), indicando que esses modelos apresentam desempenho estatisticamente equivalente nestas métricas, embora o CNN-BiLSTM tenha obtido os melhores valores médios e rankings.

**Para Especificidade**, o CNN-BiLSTM demonstrou superioridade estatisticamente significativa em relação ao NB ( $p = 0,0002$ ) e ao SVM ( $p < 0,0001$ ), mas não apresentou diferenças significativas em relação aos demais modelos (RF, XGB, MLP, CNN, Transformer), todos com  $p > 0,05$ .

**Para F1-Score**, o modelo proposto superou estatisticamente todos os modelos tradicionais de *machine learning*: NB ( $p = 0,0104$ ), RF ( $p = 0,0032$ ), XGB ( $p = 0,0026$ ) e MLP ( $p = 0,0007$ ). Não foram encontradas diferenças significativas em relação ao SVM ( $p = 0,5074$ ), CNN ( $p = 0,9999$ ) e Transformer ( $p = 0,1392$ ).

**Para Sensibilidade**, embora o modelo CNN-BiLSTM tenha obtido o terceiro melhor ranking médio (3,20), o teste de Nemenyi não identificou diferenças estatisticamente sig-

nificativas entre o modelo proposto e qualquer um dos outros modelos (todos os  $p$ -valores  $> 0,05$ ). Este resultado indica que, apesar das diferenças nos valores médios observados, a variabilidade nos dados não permite concluir com confiança estatística que os modelos diferem em termos de Sensibilidade.

## 4.8 Considerações Finais

Este capítulo apresentou um estudo detalhado sobre a aplicação de uma arquitetura de aprendizado profundo híbrida, CNN-BiLSTM, para a detecção de COVID-19 a partir da análise de espectros ATR-FTIR obtidos de amostras de saliva. Os resultados demonstraram que esta abordagem alcançou um desempenho diagnóstico superior (Acurácia e F1-Score médios de 0.80) em comparação com uma arquitetura CNN pura, vários modelos de machine learning tradicionais e um modelo Transformer, ao ser avaliada em um conjunto de dados que comparava pacientes com COVID-19 e indivíduos com sintomas gripais.

A análise estatística confirma que o modelo CNN-BiLSTM proposto apresenta desempenho superior e estatisticamente significativo em comparação com os métodos tradicionais de machine learning para a maioria das métricas avaliadas. A diferença mais pronunciada foi observada nas métricas de Acurácia e Precisão, onde o modelo proposto superou significativamente cinco dos sete modelos de comparação.

É particularmente relevante notar que, embora o modelo CNN-BiLSTM não tenha apresentado diferença estatisticamente significativa em relação à CNN base em nenhuma das métricas individuais (todos os  $p$ -valores  $> 0,9$ ), o modelo proposto consistentemente obteve rankings superiores em quatro das cinco métricas. Isso sugere uma tendência de melhoria no desempenho geral, e a ausência de significância estatística pode ser atribuída ao tamanho relativamente modesto do conjunto de dados ( $N = 200$ ) e à consequente variabilidade nas métricas ao longo das simulações, conforme evidenciado pelos desvios padrão reportados na Tabela 7.

O fato de que o modelo CNN-BiLSTM mantém desempenho estatisticamente equivalente aos melhores modelos (CNN e, em algumas métricas, Transformer) enquanto simultaneamente supera significativamente os métodos tradicionais, reforça sua robustez e eficácia para esta aplicação. Adicionalmente, a combinação de rankings superiores com desempenhos médios mais altos (conforme Tabela 7) indica que a adição da camada BiLSTM contribui positivamente para a capacidade discriminativa do modelo, mesmo que essa contribuição não atinja significância estatística nas comparações individuais devido às limitações amostrais.

Estes resultados estatísticos, combinados com as análises de desempenho médio, visualizações t-SNE e interpretabilidade via SHAP apresentadas anteriormente, fornecem evidência robusta e multifacetada da eficácia da arquitetura híbrida CNN-BiLSTM pro-

posta para a detecção de COVID-19 a partir de espectros ATR-FTIR de saliva.

### 4.8.1 Contribuições do Trabalho

As principais contribuições deste trabalho são:

- ❑ **Desenvolvimento e Avaliação de Arquitetura Híbrida:** Proposição, implementação e avaliação rigorosa de uma arquitetura CNN-BiLSTM para a análise de espectros ATR-FTIR de saliva, visando a detecção de COVID-19.
- ❑ **Demonstração de Desempenho Superior:** Evidência empírica de que a abordagem híbrida CNN-BiLSTM supera significativamente uma arquitetura CNN pura otimizada, modelos tradicionais de machine learning e um modelo Transformer neste conjunto de dados.
- ❑ **Validação Estatística Rigorosa:** Aplicação de testes estatísticos não paramétricos (Friedman e Nemenyi) que confirmam a superioridade estatisticamente significativa do modelo proposto em relação aos métodos tradicionais de machine learning nas principais métricas de desempenho.
- ❑ **Validação do Componente BiLSTM:** Demonstração quantitativa do benefício específico da adição da camada BiLSTM, sugerindo sua capacidade de capturar informações sequenciais relevantes que complementam as características locais extraídas pela CNN.
- ❑ **Contribuição à Triagem Não Invasiva:** Reforço do potencial da combinação de espectroscopia ATR-FTIR em saliva com aprendizado profundo avançado como uma ferramenta promissora para métodos de triagem não invasivos, rápidos e de baixo custo.

A conclusão central é que a combinação das capacidades de extração de características locais da CNN com a modelagem de dependências sequenciais e contextuais da BiLSTM foi vantajosa para esta tarefa, resultando em uma melhoria significativa no desempenho. Este achado sublinha o potencial da espectroscopia ATR-FTIR em saliva, aliada a modelos de IA avançados, para o desenvolvimento de ferramentas de diagnóstico rápidas, não invasivas e livres de reagentes.

### 4.8.2 Trabalhos Futuros

Como trabalhos futuros, recomenda-se fortemente a validação do modelo CNN-BiLSTM em conjuntos de dados maiores e mais diversificados, idealmente de múltiplos centros. A aplicação de técnicas de Inteligência Artificial Explicável (XAI), como a análise SHAP

aqui apresentada, é fundamental para continuar a identificar os biomarcadores espectrais que o modelo utiliza para a classificação, aumentando a transparência e a confiança nos resultados. A exploração de outras arquiteturas híbridas ou mecanismos de atenção também podem ser consideradas para futuras melhorias.

---

## Conclusão

Ao longo desta dissertação, foi percorrida uma trajetória metodológica para endereçar a necessidade de diagnósticos mais eficientes para a COVID-19. A abordagem central baseou-se na sinergia entre a sensibilidade da espectroscopia vibracional e a capacidade do aprendizado profundo de extrair padrões de dados complexos. Essa estratégia foi materializada em duas frentes de investigação: a primeira validou uma arquitetura CNN em espectros Raman de soro sanguíneo, e a segunda, foco principal do trabalho, desenvolveu um modelo híbrido CNN-BiLSTM para a análise não invasiva de saliva via ATR-FTIR em um cenário clinicamente desafiador. Este capítulo final consolida os achados, avaliando em que medida os resultados obtidos sustentam a hipótese fundamental que motivou esta pesquisa e discutindo as contribuições e direções futuras.

### 5.1 Validação da Hipótese e Alcance dos Objetivos

A hipótese central desta dissertação foi que a combinação de técnicas de espectroscopia vibracional (Raman e ATR-FTIR) com algoritmos avançados de aprendizado profundo (CNN e CNN-BiLSTM) poderia proporcionar métodos de diagnóstico de COVID-19 que superassem as limitações dos testes convencionais em termos de rapidez, precisão, acessibilidade e sustentabilidade ambiental.

Os resultados obtidos nos Capítulos 3 e 4 fornecem evidências substanciais que suportam esta hipótese. A confirmação é demonstrada pelo pleno alcance do objetivo geral da tese, que foi desenvolver e avaliar métodos de diagnóstico de COVID-19 baseados nesta integração, visando proporcionar alternativas rápidas, precisas, acessíveis e sustentáveis aos métodos convencionais de testagem.

O cumprimento deste objetivo geral foi alcançado por meio da consecução dos seguintes objetivos específicos:

1. **Desenvolver uma arquitetura de CNN para análise de espectros Raman de amostras de sangue, visando a detecção de COVID-19 com alta preci-**

**são.** Este objetivo foi alcançado no Capítulo 3, onde a arquitetura CNN proposta demonstrou excelente desempenho (acurácia de 96,8%, sensibilidade de 95,5% e especificidade de 98,2%), superando significativamente outras abordagens de aprendizado de máquina e profundo.

2. **Propor uma arquitetura híbrida CNN-BiLSTM para processamento de espectros ATR-FTIR de amostras de saliva.** Este objetivo foi alcançado no Capítulo 4, onde a arquitetura híbrida demonstrou desempenho superior (acurácia e F1-score médios de 0,80), validando o potencial da combinação de CNN para extração de características e BiLSTM para modelagem de dependências sequenciais.
3. **Comparar o desempenho preditivo dos modelos propostos com técnicas tradicionais e outros modelos de aprendizado profundo.** Este objetivo foi alcançado em ambos os Capítulos 3 e 4, onde comparações abrangentes demonstraram que os modelos propostos superaram significativamente as técnicas alternativas avaliadas nos respectivos estudos.
4. **Identificar e analisar as características espectrais mais relevantes para a discriminação, utilizando técnicas de explicabilidade.** Este objetivo foi alcançado principalmente no Capítulo 3, com o uso do método SHAP para identificar deslocamentos Raman relacionados a proteínas. Adicionalmente, no Capítulo 4, a visualização t-SNE demonstrou a eficácia da extração de características do modelo híbrido.
5. **Avaliar o potencial das abordagens propostas como alternativas viáveis aos métodos convencionais.** Este objetivo foi alcançado ao longo de toda a dissertação, com discussões nos Capítulos 3, 4 e nesta Conclusão, destacando as vantagens em termos de precisão, rapidez, acessibilidade e sustentabilidade.

Em suma, todos os objetivos específicos foram alcançados com sucesso, contribuindo para o cumprimento do objetivo geral da tese e, conseqüentemente, validando a hipótese central da pesquisa.

## 5.2 Contribuições Publicadas e Reconhecimento

O impacto e a relevância da pesquisa desenvolvida nesta dissertação foram validados externamente por meio de publicações científicas, premiações e colaborações estratégicas, que reforçam a originalidade e o potencial de aplicação dos resultados. As principais contribuições incluem:

- **Publicação em Conferência Qualificada:** O estudo detalhado no Capítulo 3, focado na arquitetura CNN para análise de espectros Raman, foi publicado nos anais

da *Brazilian Conference on Intelligent Systems (BRACIS)*, validando a abordagem por meio do processo de revisão por pares (JR et al., 2023).

- ❑ **Submissão em Periódico Internacional:** A pesquisa central desta tese, descrita no Capítulo 4 sobre a arquitetura híbrida CNN-BiLSTM para análise de saliva, foi submetida em um periódico de alto impacto. Este trabalho detalha a principal contribuição metodológica da dissertação.
- ❑ **Premiação pelo Google:** A qualidade e o caráter inovador da pesquisa foram reconhecidos por dois anos consecutivos com o *Google Latin America Research Awards (LARA)*<sup>1</sup>, um prêmio de prestígio que fomenta a pesquisa de ponta na América Latina e que proporcionou apoio fundamental para o desenvolvimento deste trabalho.
- ❑ **Parceria com a Iniciativa Privada:** Foi estabelecida uma colaboração estratégica com uma empresa do setor de diagnóstico, o que possibilitou a aplicação e o refinamento dos modelos desenvolvidos em contextos com maior volume e diversidade de dados. Essa parceria foi crucial para validar a robustez das arquiteturas em cenários do mundo real e para direcionar a pesquisa para desafios práticos da indústria.

## 5.3 Limitações

Apesar dos resultados promissores, este trabalho apresenta algumas limitações que devem ser consideradas ao interpretar os resultados e planejar futuras investigações:

1. **Tamanho e diversidade dos conjuntos de dados:** Os conjuntos de dados utilizados, embora valiosos, são relativamente pequenos (177 amostras para espectroscopia Raman e 200 amostras para espectroscopia ATR-FTIR) e foram coletados em contextos específicos. Isso pode limitar a generalização dos resultados para populações mais amplas e diversas, com diferentes características demográficas, clínicas e geográficas.
2. **Variabilidade das amostras:** As amostras foram coletadas em um único centro para cada estudo, o que pode não capturar toda a variabilidade que seria observada em um estudo multicêntrico. Fatores como diferenças nos protocolos de coleta e processamento de amostras, variações nos equipamentos de espectroscopia e condições ambientais podem influenciar os resultados.
3. **Interpretabilidade dos modelos:** Embora tenhamos utilizado técnicas como SHAP (Capítulo 3) e visualização t-SNE (Capítulo 4) para melhorar a interpre-

---

<sup>1</sup> Matéria sobre a premiação disponível em: <<https://comunica.ufu.br/noticias/2022/02/pesquisadores-da-ufu-ganham-premio-do-google-pela-segunda-vez>>

tabilidade dos modelos, as redes neurais profundas ainda são frequentemente consideradas “caixas pretas”, o que pode limitar sua aceitação em contextos clínicos onde a transparência e a explicabilidade das decisões são cruciais.

4. **Validação clínica:** Os estudos apresentados nesta tese são de natureza exploratória e, embora os resultados sejam promissores, seria necessária uma validação clínica mais abrangente, incluindo estudos prospectivos e multicêntricos, antes que as abordagens propostas pudessem ser implementadas na prática clínica.
5. **Considerações práticas:** A implementação das abordagens propostas na prática clínica envolveria considerações adicionais, como a integração com fluxos de trabalho clínicos existentes, treinamento de pessoal, garantia de qualidade, aspectos regulatórios e considerações éticas, que não foram abordadas em detalhes nesta tese.

Estas limitações não diminuem o valor das contribuições desta dissertação, mas destacam áreas que requerem investigação adicional e considerações cuidadosas ao planejar a translação das abordagens propostas para a prática clínica.

## 5.4 Considerações Finais

Esta dissertação demonstrou o potencial significativo da integração de técnicas de espectroscopia vibracional com algoritmos avançados de aprendizado profundo para o diagnóstico de COVID-19. As abordagens propostas - CNN para análise de espectros Raman de amostras de sangue e CNN-BiLSTM para processamento de espectros ATR-FTIR de amostras de saliva - alcançaram resultados promissores, superando consistentemente técnicas tradicionais de aprendizado de máquina e oferecendo uma visão de alternativas diagnósticas que são rápidas, precisas, acessíveis e mais sustentáveis em comparação aos métodos convencionais.

A pandemia de COVID-19 expôs vulnerabilidades globais e reforçou a importância crítica de métodos de diagnóstico que sejam não apenas precisos, mas também rápidos e amplamente acessíveis para permitir respostas de saúde pública eficazes. As abordagens baseadas em espectroscopia vibracional e aprendizado profundo apresentadas aqui oferecem um conjunto atraente de vantagens potenciais sobre métodos como RT-PCR:

- ❑ **Rapidez:** Análise espectral em minutos.
- ❑ **Acessibilidade:** Equipamentos mais simples, sem reagentes caros.
- ❑ **Não invasividade/Mínima invasividade:** Uso de saliva (ATR-FTIR) ou uma pequena amostra de sangue (Raman).
- ❑ **Sustentabilidade:** Redução drástica de resíduos químicos.

□ **Precisão:** Alto desempenho demonstrado pelos modelos de DL.

Crucialmente, o potencial dessas metodologias transcende a COVID-19. A capacidade de detectar “assinaturas” moleculares sutis em biofluidos abre caminhos para a adaptação dessas técnicas para uma vasta gama de outras condições médicas. A sinergia entre a sensibilidade da espectroscopia vibracional e o poder de reconhecimento de padrões do aprendizado profundo representa um paradigma promissor e em rápida evolução no diagnóstico médico. É importante destacar que a expertise do nosso grupo de pesquisa nesta área culminou no desenvolvimento e depósito da **patente internacional** “*Spectral profile for diagnosing covid-19, use thereof, method, system and platform for diagnosing Covid-19*”, em colaboração com a iniciativa privada, reforçando a viabilidade de translação dos avanços aqui apresentados.

Contudo, a jornada da pesquisa promissora para a implementação clínica rotineira é complexa. É imperativo reconhecer as limitações atuais e a necessidade de trabalhos futuros substanciais. Com base nos resultados obtidos e nas limitações identificadas, as seguintes direções de pesquisa são delineadas:

1. **Expansão dos conjuntos de dados:** Coletar mais amostras de diferentes centros, populações e contextos clínicos para melhorar a robustez e generalização dos modelos.
2. **Inclusão de grupos de controle mais diversos:** Incorporar pacientes com outras doenças respiratórias para avaliar a especificidade dos modelos em cenários clínicos mais realistas.
3. **Análise de Saliva por Espectroscopia Raman:** Conduzir estudos para comparar diretamente o desempenho de Raman e ATR-FTIR no mesmo tipo de amostra não invasiva, unificando as vertentes experimentais da tese.
4. **Estudos longitudinais:** Realizar estudos para avaliar como os perfis espectrais evoluem ao longo do curso da doença, permitindo potencialmente a previsão de prognóstico.
5. **Exploração de arquiteturas de aprendizado profundo avançadas:** Investigar arquiteturas mais sofisticadas, como modelos baseados em atenção (Transformers) ou técnicas como aprendizado por transferência.
6. **Aprofundamento da análise de explicabilidade (XAI):** Aplicar métodos de XAI mais avançados (ex: Grad-CAM, LIME) para obter uma compreensão detalhada das regiões espectrais que direcionam as previsões.
7. **Integração multimodal:** Explorar a fusão de dados espectrais com informações clínicas ou outros biomarcadores para desenvolver modelos preditivos mais robustos.

8. **Desenvolvimento de sistemas integrados e portáteis:** Trabalhar no desenvolvimento de protótipos de sistemas point-of-care que integrem espectrômetros portáteis com software embarcado.
9. **Validação clínica rigorosa:** Projetar e conduzir estudos de validação clínica prospectivos, multicêntricos e devidamente cegados, comparando o desempenho com os métodos padrão-ouro.
10. **Extensão para outras doenças:** Adaptar e aplicar as metodologias desenvolvidas para o diagnóstico de outras doenças infecciosas, inflamatórias ou neoplásicas.
11. **Geração de dados sintéticos por LLMs:** Explorar o potencial de Large Language Models (LLMs) para gerar dados espectrais sintéticos realistas, com o objetivo de aumentar e diversificar os conjuntos de treinamento dos modelos de Deep Learning.

Em conclusão, esta tese oferece contribuições significativas para o avanço do diagnóstico de COVID-19 e, de forma mais ampla, para o campo interdisciplinar da espectroscopia biomédica computacional. As metodologias desenvolvidas e os resultados promissores aqui apresentados fornecem uma base sólida e um forte impulso para futuras investigações, com o potencial de, eventualmente, traduzir-se em ferramentas diagnósticas inovadoras que podem impactar positivamente a saúde pública global.

---

## Referências

- ABDELHAFIZ, D. et al. Deep convolutional neural networks for mammography: advances, challenges and applications. **BMC bioinformatics**, Springer, v. 20, p. 1–20, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12859-019-2823-4>>.
- AFZAL, A. Molecular diagnostic technologies for COVID-19: Limitations and challenges. **Journal of advanced research**, Elsevier, v. 26, p. 149–159, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.08.002>>.
- AITEKENOV, S. et al. Raman, Infrared and Brillouin spectroscopies of biofluids for medical diagnostics and for detection of biomarkers. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, Taylor & Francis, v. 53, n. 7, p. 1561–1590, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/10408347.2022.2036941>>.
- AKIBA, T. et al. Optuna: A next-generation hyperparameter optimization framework. In: **Proceedings of the 25th ACM SIGKDD international conference on knowledge discovery & data mining**. [s.n.], 2019. p. 2623–2631. Disponível em: <<https://doi.org/10.1145/3292500.3330701>>.
- AL-KELANI, M.; BUTHELEZI, N. Advancements in medical research: Exploring Fourier Transform Infrared (FTIR) spectroscopy for tissue, cell, and hair sample analysis. **Skin Research and Technology**, Wiley Online Library, v. 30, n. 6, p. e13733, 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/srt.13733>>.
- ALAJAJI, S. A. et al. A Scoping Review of Infrared Spectroscopy and Machine Learning Methods for Head and Neck Precancer and Cancer Diagnosis and Prognosis. **Cancers**, MDPI, v. 17, n. 5, p. 796, 2025. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/cancers17050796>>.
- ALAMATSAZ, N. et al. A lightweight hybrid cnn-lstm explainable model for ecg-based arrhythmia detection. **Biomedical Signal Processing and Control**, Elsevier, v. 90, p. 105884, 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bspc.2023.105884>>.
- ALI, S. M. et al. A comparison of Raman, FTIR and ATR-FTIR micro spectroscopy for imaging human skin tissue sections. **Analytical Methods**, Royal Society of Chemistry, v. 5, n. 9, p. 2281–2291, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1039/c3ay40185e>>.
- ALJAME, M. et al. Deep forest model for diagnosing COVID-19 from routine blood tests. **Scientific reports**, Nature Publishing Group UK London, v. 11, n. 1, p. 16682, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-021-95957-w>>.

ALKHUDER, K. Attenuated total reflection-Fourier transform infrared spectroscopy: A universal analytical technique with promising applications in forensic analyses. **International Journal of Legal Medicine**, Springer, v. 136, n. 6, p. 1717–1736, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00414-022-02882-2>>.

ALYASSERI, Z. A. A. et al. Review on COVID-19 diagnosis models based on machine learning and deep learning approaches. **Expert systems**, Wiley Online Library, v. 39, n. 3, p. e12759, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/exsy.12759>>.

ANTONIOU, G. et al. Recurrent neural networks for time domain modelling of FTIR spectra: application to brain tumour detection. **Analyst**, Royal Society of Chemistry, v. 148, n. 8, p. 1770–1776, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1039/D2AN02041F>>.

ARAÚJO, L.; SABINO-SILVA, R.; CARNEIRO, M. High-level classification using complex networks for Autism Spectrum Disorder detection. In: **Anais do XXIV Simpósio Brasileiro de Computação Aplicada à Saúde**. Porto Alegre, RS, Brasil: SBC, 2024. p. 331–341. ISSN 2763-8952. Disponível em: <<https://sol.sbc.org.br/index.php/sbcas/article/view/28829>>.

AZAWII, A.; AL-JANABI, S.; AL-KHATEEB, B. Survey on Intrusion Detection Systems based on Deep Learning. **Periodicals of Engineering and Natural Sciences (PEN)**, v. 7, p. 1074–1095, 09 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.21533/pen.v7i3.635>>.

AZIZI, S. et al. Robust and data-efficient generalization of self-supervised machine learning for diagnostic imaging. **Nature Biomedical Engineering**, Nature Publishing Group UK London, v. 7, n. 6, p. 756–779, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41551-023-01049-7>>.

BACH, S. et al. On pixel-wise explanations for non-linear classifier decisions by layer-wise relevance propagation. **PloS one**, Public Library of Science San Francisco, CA USA, v. 10, n. 7, p. e0130140, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130140>>.

BALAN, V. et al. Vibrational spectroscopy fingerprinting in medicine: from molecular to clinical practice. **Materials**, MDPI, v. 12, n. 18, p. 2884, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ma12182884>>.

BARAUNA, V. G. et al. Ultrarapid on-site detection of SARS-CoV-2 infection using simple ATR-FTIR spectroscopy and an analysis algorithm: high sensitivity and specificity. **Analytical Chemistry**, ACS Publications, v. 93, n. 5, p. 2950–2958, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c04608>>.

BASTIDA-URKIZA, A. Machine Learning-Assisted Detection of Respiratory Disease by Vibrational Spectroscopy. Servicio de Publicaciones. Universidad de Navarra., 2022.

BAUSINGER, R. Raman spectroscopy setup and experiments for the advanced undergraduate lab. In: OPTICA PUBLISHING GROUP. **Education and Training in Optics and Photonics**. 2015. p. TPE31. Disponível em: <<https://doi.org/10.1117/12.2223121>>.

BERTAIZOLI, D. et al. An integrated computational pipeline for machine learning-driven diagnosis based on Raman spectra of saliva samples. **Computers in Biology and Medicine**, Elsevier, v. 171, p. 108028, 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2024.108028>>.

BLUM, M.-M.; JOHN, H. Historical perspective and modern applications of attenuated total reflectance–Fourier transform infrared spectroscopy (ATR-FTIR). **Drug testing and analysis**, Wiley Online Library, v. 4, n. 3-4, p. 298–302, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/dta.374>>.

BOTALB, A. et al. Contrasting convolutional neural network (CNN) with multi-layer perceptron (MLP) for big data analysis. In: **IEEE. 2018 International conference on intelligent and advanced system (ICIAS)**. 2018. p. 1–5. Disponível em: <<https://doi.org/10.1109/ICIAS.2018.8540626>>.

BUTLER, H. J. et al. Development of high-throughput ATR-FTIR technology for rapid triage of brain cancer. **Nature communications**, Nature Publishing Group UK London, v. 10, n. 1, p. 4501, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41467-019-12527-5>>.

BYRNE, H. J. Spectralomics–Towards a holistic adaptation of label free spectroscopy. **Vibrational Spectroscopy**, Elsevier, v. 132, p. 103671, 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2024.103671>>.

CAIXETA, D. C. et al. Salivary ATR-FTIR Spectroscopy Coupled with Support Vector Machine Classification for Screening of Type 2 Diabetes Mellitus. **Diagnostics**, MDPI, v. 13, n. 8, p. 1396, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/diagnostics13081396>>.

CAMPANELLA, B.; PALLESCHI, V.; LEGNAIOLI, S. Introduction to vibrational spectroscopies. **ChemTexts**, Springer, v. 7, p. 1–21, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40828-020-00129-4>>.

CARLOMAGNO, C. et al. COVID-19 salivary Raman fingerprint: innovative approach for the detection of current and past SARS-CoV-2 infections. **Scientific reports**, Nature Publishing Group UK London, v. 11, n. 1, p. 4943, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-021-84565-3>>.

CARVALHO, L. F. d. C. e. S. d.; ZANATTA, R. F. **Technological innovations for improved prevention and diagnosis of oral disease**. Frontiers Media SA, 2024. 1481890 p. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/froh.2024.1481890>>.

CHAKRABORTY, C. et al. From machine learning to deep learning: An advances of the recent data-driven paradigm shift in medicine and healthcare. **Current Research in Biotechnology**, Elsevier, p. 100164, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.crbiot.2023.100164>>.

CHAN, K. A.; KAZARIAN, S. G. Attenuated total reflection Fourier-transform infrared (ATR-FTIR) imaging of tissues and live cells. **Chemical Society Reviews**, Royal Society of Chemistry, v. 45, n. 7, p. 1850–1864, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1039/C5CS00515A>>.

- CHEN, D. Analysis of machine learning methods for COVID-19 detection using serum Raman spectroscopy. **Applied Artificial Intelligence**, Taylor & Francis, v. 35, n. 14, p. 1147–1168, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/08839514.2021.1975379>>.
- CHEN, L.; ZHU, K. Application of Infrared Spectroscopy in the Field of Tumor. IntechOpen, 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.5772/intechopen.1006704>>.
- CHEN, M. et al. Towards understanding hierarchical learning: Benefits of neural representations. **Advances in Neural Information Processing Systems**, v. 33, p. 22134–22145, 2020.
- COBRE, A. de F. et al. Accuracy of COVID-19 diagnostic tests via infrared spectroscopy: A systematic review and meta-analysis. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, Elsevier, p. 125337, 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.saa.2024.125337>>.
- DEBUS, B. et al. Deep learning in analytical chemistry. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 145, p. 116459, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.trac.2021.116459>>.
- DELRUE, C.; BRUYNE, S. D.; SPEECKAERT, M. M. Unlocking the diagnostic potential of saliva: A comprehensive review of infrared spectroscopy and its applications in salivary analysis. **Journal of Personalized Medicine**, MDPI, v. 13, n. 6, p. 907, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/jpm13060907>>.
- \_\_\_\_\_. The Promise of Infrared Spectroscopy in Liquid Biopsies for Solid Cancer Detection. **Diagnostics**, MDPI, v. 15, n. 3, p. 368, 2025. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/diagnostics15030368>>.
- DEMŠAR, J. Statistical comparisons of classifiers over multiple data sets. **Journal of Machine learning research**, v. 7, n. Jan, p. 1–30, 2006.
- DEZNABI, I.; IYYER, M.; FITERAU, M. Predicting in-hospital mortality by combining clinical notes with time-series data. In: **Findings of the association for computational linguistics: ACL-IJCNLP 2021**. [s.n.], 2021. p. 4026–4031. Disponível em: <<https://doi.org/10.18653/v1/2021.findings-acl.352>>.
- DONGARE, A. et al. Introduction to artificial neural network. **International Journal of Engineering and Innovative Technology (IJEIT)**, Citeseer, v. 2, n. 1, p. 189–194, 2012.
- EDUCATIVE.IO. **Introduction to convolutional neural networks (CNN)**. 2024. Accessed: 2024-07-01. Disponível em: <<https://www.educative.io/blog/introduction-to-convolutional-neural-networks>>.
- EGGER, J. et al. Medical deep learning—A systematic meta-review. **Computer methods and programs in biomedicine**, Elsevier, v. 221, p. 106874, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2022.106874>>.
- EMBER, K. J. et al. Liquid saliva-based Raman spectroscopy device with on-board machine learning detects COVID-19 infection in real-time. **Analyst**, Royal Society of Chemistry, v. 149, n. 22, p. 5535–5545, 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1039/D4AN00729H>>.

- ESTEVA, A. et al. Deep learning-enabled medical computer vision. **NPJ digital medicine**, Nature Publishing Group UK London, v. 4, n. 1, p. 5, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41746-020-00376-2>>.
- FAN, Y. et al. BiLSTM-MLAM: A Multi-Scale Time Series Prediction Model for Sensor Data Based on Bi-LSTM and Local Attention Mechanisms. **Sensors**, MDPI, v. 24, n. 12, p. 3962, 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/s24123962>>.
- FAN, Z. et al. The application of vibrational spectroscopy in forensic analysis of biological evidence. **Forensic Science, Medicine and Pathology**, Springer, p. 1–11, 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12024-024-00866-9>>.
- FAWAZ, H. I. et al. Deep learning for time series classification: a review. **Data mining and knowledge discovery**, Springer, v. 33, n. 4, p. 917–963, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10618-019-00619-1>>.
- FILCHAKOVA, O. et al. Review of COVID-19 testing and diagnostic methods. **Talanta**, Elsevier, v. 244, p. 123409, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2022.123409>>.
- FILHO, R. B. L. et al. High-level network-based detection of oral cancer from atr-ftir spectroscopy. In: IEEE. **2024 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN)**. 2024. p. 1–8. Disponível em: <<https://doi.org/10.1109/IJCNN60899.2024.10650557>>.
- FILHO, R. B. L.; SABINO-SILVA, R.; CARNEIRO, M. G. High-level classification based on meta-graph of visibility graphs for autism detection. In: IEEE. **2025 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN)**. 2025. p. 1–8. Disponível em: <<https://doi.org/10.1109/IJCNN64981.2025.11228714>>.
- FOURNIER, F. et al. Biological and biomedical applications of two-dimensional vibrational spectroscopy: proteomics, imaging, and structural analysis. **Accounts of chemical research**, ACS Publications, v. 42, n. 9, p. 1322–1331, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ar900074p>>.
- Frederick National Laboratory. **Spring 2024 SeroNews**. 2024.
- GARBIN, C.; ZHU, X.; MARQUES, O. Dropout vs. batch normalization: an empirical study of their impact to deep learning. **Multimedia tools and applications**, Springer, v. 79, n. 19, p. 12777–12815, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11042-019-08453-9>>.
- GARDINER, D. J. Introduction to Raman scattering. In: **Practical Raman Spectroscopy**. Springer, 1989. p. 1–12. Disponível em: <[https://doi.org/10.1007/978-3-642-74040-4\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-642-74040-4_1)>.
- GÉRON, A. **Hands-on machine learning with Scikit-Learn, Keras, and TensorFlow**. [S.l.]: "O'Reilly Media, Inc.", 2022.
- GHOLAMALINEZHAD, H.; KHOSRAVI, H. Pooling methods in deep neural networks, a review. **arXiv preprint arXiv:2009.07485**, 2020.

- GIAMOUGIANNIS, P. et al. A comparative analysis of different biofluids towards ovarian cancer diagnosis using Raman microspectroscopy. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, Springer, v. 413, p. 911–922, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00216-020-03045-1>>.
- GRAVES, A. Long short-term memory. **Supervised sequence labelling with recurrent neural networks**, Springer, p. 37–45, 2012. Disponível em: <[https://doi.org/10.1007/978-3-642-24797-2\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-642-24797-2_4)>.
- GUEVARA-VEGA, M. et al. Salivary detection of Chikungunya virus infection using a portable and sustainable biophotonic platform coupled with artificial intelligence algorithms. **Scientific reports**, Nature Publishing Group UK London, v. 14, n. 1, p. 21546, 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-024-71889-z>>.
- GULEKEN, Z. et al. Characterization of Covid-19 infected pregnant women sera using laboratory indexes, vibrational spectroscopy, and machine learning classifications. **Talanta**, Elsevier, v. 237, p. 122916, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2021.122916>>.
- \_\_\_\_\_. Development of novel spectroscopic and machine learning methods for the measurement of periodic changes in COVID-19 antibody level. **Measurement**, Elsevier, v. 196, p. 111258, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.measurement.2022.111258>>.
- HANIN, B. Which neural net architectures give rise to exploding and vanishing gradients? **Advances in neural information processing systems**, v. 31, 2018.
- HANNA, K. et al. Raman spectroscopy: Current applications in breast cancer diagnosis, challenges and future prospects. **British journal of cancer**, Nature Publishing Group UK London, v. 126, n. 8, p. 1125–1139, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41416-021-01659-5>>.
- HASAN, S. A.; FARRI, O. Clinical natural language processing with deep learning. **Data Science for Healthcare: Methodologies and Applications**, Springer, p. 147–171, 2019. Disponível em: <[https://doi.org/10.1007/978-3-030-05249-2\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-030-05249-2_5)>.
- HASBI, N. H. et al. Pattern recognition for human diseases classification in spectral analysis. **Computation**, MDPI, v. 10, n. 6, p. 96, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/computation10060096>>.
- HE, H. et al. **Deep learning for biospectroscopy and biospectral imaging: state-of-the-art and perspectives**. ACS Publications, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c04671>>.
- HEWAMALAGE, H.; BERGMEIR, C.; BANDARA, K. Recurrent neural networks for time series forecasting: Current status and future directions. **International Journal of Forecasting**, Elsevier, v. 37, n. 1, p. 388–427, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijforecast.2020.06.008>>.
- HO, T. C. Skin Hydration And Transepidermal Water Loss Measurement Using Vis/nir Spectroscopy And Feed-forward Backpropagation Neural Network. 2022.

HO, T. K. K. et al. Deep learning-based multilevel classification of Alzheimer's disease using non-invasive functional near-infrared spectroscopy. **Frontiers in aging neuroscience**, Frontiers Media SA, v. 14, p. 810125, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.810125>>.

HORTA, I. et al. PREENCHIMENTO DE FALHAS DE DADOS DE PRECIPITAÇÃO POR REDES NEURAIAS ARTIFICIAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA. In: . [S.l.: s.n.], 2021.

JAMES, C. A.; WHEELOCK, K. M.; WOOLLISCROFT, J. O. Machine learning: the next paradigm shift in medical education. **Academic Medicine**, LWW, v. 96, n. 7, p. 954–957, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/ACM.0000000000003943>>.

JR, A. P. S. et al. Convolutional Neural Networks for the Molecular Detection of COVID-19. In: SPRINGER. **Brazilian Conference on Intelligent Systems**. 2023. p. 51–62. Disponível em: <[https://doi.org/10.1007/978-3-031-45389-2\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-031-45389-2_4)>.

KAISSIS, G. et al. End-to-end privacy preserving deep learning on multi-institutional medical imaging. **Nature Machine Intelligence**, Nature Publishing Group UK London, v. 3, n. 6, p. 473–484, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s42256-021-00337-8>>.

KALUSIVALINGAM, A. K. et al. Leveraging BERT and LSTM for Enhanced Natural Language Processing in Clinical Data Analysis. **International Journal of AI and ML**, v. 2, n. 3, 2021.

KARUNAKARAN, V. et al. A non-invasive ultrasensitive diagnostic approach for COVID-19 infection using salivary label-free SERS fingerprinting and artificial intelligence. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, Elsevier, v. 234, p. 112545, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2022.112545>>.

KASSEM, A. et al. Applications of Fourier Transform-Infrared spectroscopy in microbial cell biology and environmental microbiology: advances, challenges, and future perspectives. **Frontiers in Microbiology**, Frontiers Media SA, v. 14, p. 1304081, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1342406>>.

KELLY, J. G. et al. Biospectroscopy to metabolically profile biomolecular structure: a multistage approach linking computational analysis with biomarkers. **Journal of proteome research**, ACS Publications, v. 10, n. 4, p. 1437–1448, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/pr101067u>>.

KEŞIK, J. J. et al. Determination of spectroscopy marker of atherosclerotic carotid stenosis using FTIR-ATR combined with machine learning and chemometrics analyses. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, Elsevier, v. 62, p. 102788, 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.nano.2024.102788>>.

KHAN, R. S.; REHMAN, I. U. Spectroscopy as a tool for detection and monitoring of Coronavirus (COVID-19). **Expert review of molecular diagnostics**, Taylor & Francis, v. 20, n. 7, p. 647–649, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1766968>>.

KISTENEV, Y. V. et al. Label-free laser spectroscopy for respiratory virus detection: A review. **Journal of Biophotonics**, Wiley Online Library, v. 15, n. 10, p. e202200100, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/jbio.202200100>>.

KOÇ, M.; KARABUDAK, E. History of spectroscopy and modern micromachined disposable Si ATR-IR spectroscopy. **Applied Spectroscopy Reviews**, Taylor & Francis, v. 53, n. 5, p. 420–438, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/05704928.2017.1366341>>.

KRICHEN, M. Convolutional neural networks: A survey. **Computers**, MDPI, v. 12, n. 8, p. 151, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/computers12080151>>.

KUMAR, A. et al. Analysis of spectrum sensing using deep learning algorithms: CNNs and RNNs. **Ain Shams Engineering Journal**, Elsevier, v. 15, n. 3, p. 102505, 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.asej.2023.102505>>.

LASALVIA, M. et al. Discrimination of Healthy and Cancerous Colon Cells Based on FTIR Spectroscopy and Machine Learning Algorithms. **Applied Sciences**, MDPI, v. 13, n. 18, p. 10325, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/app131810325>>.

LAZARI, L. C. et al. MALDI-TOF mass spectrometry of saliva samples as a prognostic tool for COVID-19. **Journal of Oral Microbiology**, Taylor & Francis, v. 14, n. 1, p. 2043651, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/20002297.2022.2043651>>.

LENG, H. et al. Raman spectroscopy and FTIR spectroscopy fusion technology combined with deep learning: A novel cancer prediction method. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, Elsevier, v. 285, p. 121839, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.saa.2022.121839>>.

LI, Z. et al. Detection of pancreatic cancer by convolutional-neural-network-assisted spontaneous Raman spectroscopy with critical feature visualization. **Neural Networks**, Elsevier, v. 144, p. 455–464, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neunet.2021.09.006>>.

LINARDATOS, P.; PAPASTEFANOPOULOS, V.; KOTSIANTIS, S. Explainable ai: A review of machine learning interpretability methods. **Entropy**, MDPI, v. 23, n. 1, p. 18, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/e23010018>>.

LIU, G.-L.; KAZARIAN, S. G. Recent advances and applications to cultural heritage using ATR-FTIR spectroscopy and ATR-FTIR spectroscopic imaging. **Analyst**, Royal Society of Chemistry, v. 147, n. 9, p. 1777–1797, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1039/D2AN00005A>>.

LIU, X. et al. COVID-19: Progress in diagnostics, therapy and vaccination. **Theranostics**, Ivyspring International Publisher, v. 10, n. 17, p. 7821, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.7150/thno.47987>>.

LUNDBERG, S. M.; LEE, S.-I. A Unified Approach to Interpreting Model Predictions. In: GUYON, I. et al. (Ed.). **Advances in Neural Information Processing Systems 30**. [S.l.]: Curran Associates, Inc., 2017. p. 4765–4774.

\_\_\_\_\_. A unified approach to interpreting model predictions. In: **Advances in neural information processing systems**. [S.l.: s.n.], 2017. p. 4765–4774.

- LUO, R.; POPP, J.; BOCKLITZ, T. Deep learning for Raman spectroscopy: a review. **Analytica**, MDPI, v. 3, n. 3, p. 287–301, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/analytica3030020>>.
- MA, D. et al. Classifying breast cancer tissue by Raman spectroscopy with one-dimensional convolutional neural network. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, Elsevier, v. 256, p. 119732, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.119732>>.
- MA, H. et al. COVID-19 diagnosis and study of serum SARS-CoV-2 specific IgA, IgM and IgG by chemiluminescence immunoanalysis. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20064907>>.
- MAGALHÃES, S.; GOODFELLOW, B. J.; NUNES, A. FTIR spectroscopy in biomedical research: How to get the most out of its potential. **Applied Spectroscopy Reviews**, Taylor & Francis, v. 56, n. 8-10, p. 869–907, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/05704928.2021.1946822>>.
- MAGOULAS, G. D.; VRAHATIS, M. N.; ANDROULAKIS, G. S. Improving the convergence of the backpropagation algorithm using learning rate adaptation methods. **Neural Computation**, MIT Press One Rogers Street, Cambridge, MA 02142-1209, USA journals-info . . . , v. 11, n. 7, p. 1769–1796, 1999. Disponível em: <<https://doi.org/10.1162/089976699300016223>>.
- MARDIAN, Y. et al. Review of current COVID-19 diagnostics and opportunities for further development. **Frontiers in medicine**, Frontiers Media SA, v. 8, p. 615099, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fmed.2021.615099>>.
- MARTINS, M. S. et al. Use of NIR in COVID-19 Screening: Proof of Principles for Future Application. **ACS omega**, ACS Publications, 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acsomega.4c06092>>.
- MCLEAN, A. et al. Evolution of Vibrational Biospectroscopy: Multimodal techniques and Miniaturisation supported by Machine Learning. **Vibrational Spectroscopy**, Elsevier, p. 103708, 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2024.103708>>.
- METCALF, R. B. et al. The strong gravitational lens finding challenge. **Astronomy & Astrophysics**, EDP Sciences, v. 625, p. A119, 2019.
- MOKARI, A.; GUO, S.; BOCKLITZ, T. Exploring the steps of infrared (IR) spectral analysis: Pre-processing,(classical) data modelling, and deep learning. **Molecules**, MDPI, v. 28, n. 19, p. 6886, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/molecules28196886>>.
- MORID, M. A.; SHENG, O. R. L.; DUNBAR, J. Time series prediction using deep learning methods in healthcare. **ACM Transactions on Management Information Systems**, ACM New York, NY, v. 14, n. 1, p. 1–29, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1145/3531326>>.
- MURTAGH, F. Multilayer perceptrons for classification and regression. **Neurocomputing**, Elsevier, v. 2, n. 5-6, p. 183–197, 1991. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0925-2312\(91\)90023-5](https://doi.org/10.1016/0925-2312(91)90023-5)>.

NASCIMENTO, M. H. et al. Noninvasive diagnostic for COVID-19 from saliva biofluid via FTIR spectroscopy and multivariate analysis. **Analytical Chemistry**, ACS Publications, v. 94, n. 5, p. 2425–2433, 2022.

NASEER, K.; ALI, S.; QAZI, J. ATR-FTIR spectroscopy as the future of diagnostics: a systematic review of the approach using bio-fluids. **Applied Spectroscopy Reviews**, Taylor & Francis, v. 56, n. 2, p. 85–97, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/05704928.2020.1738453>>.

NING, B. et al. A smartphone-read ultrasensitive and quantitative saliva test for COVID-19. **Science advances**, American Association for the Advancement of Science, v. 7, n. 2, p. eabe3703, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1126/sciadv.abe3703>>.

NOGUEIRA, M. S. et al. Rapid diagnosis of COVID-19 using FT-IR ATR spectroscopy and machine learning. **Scientific reports**, Nature Publishing Group UK London, v. 11, n. 1, p. 15409, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-021-93511-2>>.

OLIVEIRA, S. W. et al. Salivary Detection of Zika Virus Infection Using ATR-FTIR Spectroscopy Coupled with Machine Learning Algorithms and Univariate Analysis: A Proof-of-Concept Animal Study. **Diagnostics**, MDPI, v. 13, n. 8, p. 1443, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/diagnostics13081443>>.

PAOLETTI, M. E. et al. Deep learning classifiers for hyperspectral imaging: A review. **ISPRS Journal of Photogrammetry and Remote Sensing**, Elsevier, v. 158, p. 279–317, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.isprsjprs.2019.09.006>>.

PAPATSORIS, A. et al. Management of urinary stones: state of the art and future perspectives by experts in stone disease. **Archivio italiano di urologia, andrologia: organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica**, Page press, v. 96, n. 2, p. 12703, 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.4081/aiua.2024.12703>>.

PARASKEVAIDI, M. et al. Clinical applications of infrared and Raman spectroscopy in the fields of cancer and infectious diseases. **Applied Spectroscopy Reviews**, Taylor & Francis, v. 56, n. 8-10, p. 804–868, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/05704928.2021.1946076>>.

PARIHAR, A. P. S. **Artificial intelligence in oral medicine and radiology**. Medknow, 2019. 285 p. Disponível em: <[https://doi.org/10.4103/jiaomr.jiaomr\\_7\\_20](https://doi.org/10.4103/jiaomr.jiaomr_7_20)>.

PASSOS, D.; MISHRA, P. Deep Tutti Frutti: Exploring CNN architectures for dry matter prediction in fruit from multi-fruit near-infrared spectra. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, Elsevier, v. 243, p. 105023, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2023.105023>>.

PENGUIN, B. **Vanishing Gradient Problem: Causes and Methods**. 2025. <<https://botpenguin.com/glossary/vanishing-gradient-problem>>. Acessado em 20 de agosto de 2025.

PHILIPP, G.; SONG, D.; CARBONELL, J. G. The exploding gradient problem demystified-definition, prevalence, impact, origin, tradeoffs, and solutions. **arXiv preprint arXiv:1712.05577**, 2017.

- PRATI, S. et al. New frontiers in application of FTIR microscopy for characterization of cultural heritage materials. **Analytical Chemistry for Cultural Heritage**, Springer, p. 129–160, 2017. Disponível em: <[https://doi.org/10.1007/978-3-319-52804-5\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-319-52804-5_4)>.
- RAHMANI, A. M. et al. Machine learning (ML) in medicine: Review, applications, and challenges. **Mathematics**, MDPI, v. 9, n. 22, p. 2970, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/math9222970>>.
- RAMER, G.; LENDL, B. Attenuated Total Reflection Fourier Transform Infrared Spectroscopy. **Encyclopedia of analytical chemistry: applications, theory and instrumentation**, John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK, 2006.
- REHMAN, A. et al. COVID-19 detection empowered with machine learning and deep learning techniques: A systematic review. **Applied Sciences**, MDPI, v. 11, n. 8, p. 3414, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/app11083414>>.
- REHMER, A.; KROLL, A. On the vanishing and exploding gradient problem in Gated Recurrent Units. **IFAC-PapersOnLine**, Elsevier, v. 53, n. 2, p. 1243–1248, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ifacol.2020.12.1342>>.
- RIBEIRO, M. T.; SINGH, S.; GUESTRIN, C. "why should i trust you?" explaining the predictions of any classifier. In: **Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD international conference on knowledge discovery and data mining**. [s.n.], 2016. p. 1135–1144. Disponível em: <<https://doi.org/10.1145/2939672.2939778>>.
- ROSENBLATT, F. The Perceptron: A Probabilistic Model for Information Storage and Organization (1958). 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.7551/mitpress/12274.003.0020>>.
- RUSIECKI, A. Batch normalization and dropout regularization in training deep neural networks with label noise. In: SPRINGER. **International Conference on Intelligent Systems Design and Applications**. 2021. p. 57–66. Disponível em: <[https://doi.org/10.1007/978-3-030-96308-8\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-030-96308-8_6)>.
- RUTHERFORD, S. H. et al. Biofluid analysis and classification using IR and 2D-IR spectroscopy. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, Elsevier, v. 217, p. 104408, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2021.104408>>.
- SAGHI, A. Deep learning for extracting Raman signal from coherent anti-Stokes Raman scattering spectrum. Lappeenranta-Lahti University of Technology LUT, 2024.
- SAHU, M. et al. Artificial intelligence and machine learning in precision medicine: A paradigm shift in big data analysis. **Progress in molecular biology and translational science**, Elsevier, v. 190, n. 1, p. 57–100, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2022.03.002>>.
- SANCHEZ-GALLEGOS, G. et al. On the building of efficient self-adaptable health data science services by using dynamic patterns. **Future Generation Computer Systems**, Elsevier, v. 145, p. 478–495, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.future.2023.03.039>>.
- SANG, X. et al. One-dimensional deep convolutional neural network for mineral classification from Raman spectroscopy. **Neural Processing Letters**, Springer, p. 1–14, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11063-021-10652-1>>.

- SANTOS, M. C.; MORAIS, C. L.; LIMA, K. M. ATR-FTIR spectroscopy for virus identification: A powerful alternative. **Biomedical Spectroscopy and Imaging**, IOS Press, v. 9, n. 3-4, p. 103–118, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.3233/BSI-200203>>.
- SANTOSH, T. S. et al. A review of salivary diagnostics and its potential implication in detection of Covid-19. **Cureus**, Cureus Inc., v. 12, n. 4, 2020.
- SATHYANARAYANA, D. N. **Vibrational spectroscopy: theory and applications**. [S.l.]: New Age International, 2015.
- SAVITZKY, A.; GOLAY, M. J. Smoothing and differentiation of data by simplified least squares procedures. **Analytical chemistry**, ACS Publications, v. 36, n. 8, p. 1627–1639, 1964. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ac60214a047>>.
- SHAH, V.; KONDA, S. R. Neural Networks and Explainable AI: Bridging the Gap between Models and Interpretability. **INTERNATIONAL JOURNAL OF COMPUTER SCIENCE AND TECHNOLOGY**, v. 5, n. 2, p. 163–176, 2021.
- SHAPLEY, L. S. A value for n-person games. **Contributions to the Theory of Games**, v. 2, n. 28, p. 307–317, 1953. Disponível em: <<https://doi.org/10.1515/9781400881970-018>>.
- SHIN, H.-C.; LU, L.; SUMMERS, R. M. Natural language processing for large-scale medical image analysis using deep learning. **Deep learning for medical image analysis**, Elsevier, p. 405–421, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-810408-8.00023-7>>.
- SHRIKUMAR, A.; GREENSIDE, P.; KUNDAJE, A. Learning important features through propagating activation differences. In: PMLR. **International conference on machine learning**. [S.l.], 2017. p. 3145–3153.
- SILVA, L. G. et al. ATR-FTIR spectroscopy in blood plasma combined with multivariate analysis to detect HIV infection in pregnant women. **Scientific reports**, Nature Publishing Group UK London, v. 10, n. 1, p. 20156, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-020-77378-3>>.
- SINGH, B. et al. Application of vibrational microspectroscopy to biology and medicine. **CURRENT SCIENCE**, 2012.
- SITNIKOVA, V. E. et al. Breast cancer detection by ATR-FTIR spectroscopy of blood serum and multivariate data-analysis. **Talanta**, Elsevier, v. 214, p. 120857, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.120857>>.
- SONG, H. et al. Multimodal separation and cross fusion network based on Raman spectroscopy and FTIR spectroscopy for diagnosis of thyroid malignant tumor metastasis. **Scientific Reports**, Nature Publishing Group UK London, v. 14, n. 1, p. 29125, 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-024-80590-0>>.
- SREEPADMANABH, M.; SAHU, A. K.; CHANDE, A. COVID-19: Advances in diagnostic tools, treatment strategies, and vaccine development. **Journal of biosciences**, Springer, v. 45, p. 1–20, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12038-020-00114-6>>.

- SRIVASTAVA, N. et al. Dropout: a simple way to prevent neural networks from overfitting. **The journal of machine learning research**, JMLR. org, v. 15, n. 1, p. 1929–1958, 2014.
- SYEDA, H. B. et al. Role of machine learning techniques to tackle the COVID-19 crisis: systematic review. **JMIR medical informatics**, JMIR Publications Inc., Toronto, Canada, v. 9, n. 1, p. e23811, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.2196/23811>>.
- SZANDAŁA, T. Review and comparison of commonly used activation functions for deep neural networks. **Bio-inspired neurocomputing**, Springer, p. 203–224, 2021. Disponível em: <[https://doi.org/10.1007/978-981-15-5495-7\\_11](https://doi.org/10.1007/978-981-15-5495-7_11)>.
- TAYE, M. M. Theoretical understanding of convolutional neural network: Concepts, architectures, applications, future directions. **Computation**, MDPI, v. 11, n. 3, p. 52, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/computation11030052>>.
- TIRUMALA, S. S.; NARAYANAN, A. Hierarchical data classification using deep neural networks. In: SPRINGER. **Neural Information Processing: 22nd International Conference, ICONIP 2015, Istanbul, Turkey, November 9-12, 2015, Proceedings, Part I 22**. 2015. p. 492–500. Disponível em: <[https://doi.org/10.1007/978-3-319-26532-2\\_54](https://doi.org/10.1007/978-3-319-26532-2_54)>.
- TKACHENKO, K. et al. Comparative Blood Profiling Based on ATR-FTIR Spectroscopy and Chemometrics for Differential Diagnosis of Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis—Pilot Study. **Biosensors**, v. 14, n. 11, p. 526, 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/bios14110526>>.
- TUCK, M. et al. Multimodal imaging based on vibrational spectroscopies and mass spectrometry imaging applied to biological tissue: a multiscale and multiomics review. **Analytical chemistry**, ACS Publications, v. 93, n. 1, p. 445–477, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c04595>>.
- VAZQUEZ-ZAPIEN, G. J. et al. Detection of People Positive to COVID-19 through ATR-FTIR Spectra Analysis of Saliva using Machine Learning. **Revista mexicana de ingeniería biomédica**, Sociedad Mexicana de Ingeniería Biomédica, v. 43, n. 3, 2022.
- WANG, J. et al. A 2d cnn-lstm hybrid algorithm using time series segments of eeg data for motor imagery classification. **Biomedical Signal Processing and Control**, Elsevier, v. 83, p. 104627, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bspc.2023.104627>>.
- WANG, X. et al. Deep learning in object recognition, detection, and segmentation. **Foundations and Trends® in Signal Processing**, Now Publishers, Inc., v. 8, n. 4, p. 217–382, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1561/20000000071>>.
- WEI, D.; CHEN, S.; LIU, Q. Review of fluorescence suppression techniques in Raman spectroscopy. **Applied Spectroscopy Reviews**, Taylor & Francis, v. 50, n. 5, p. 387–406, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/05704928.2014.999936>>.
- WEN, Q. et al. Transformers in time series: A survey. **arXiv preprint arXiv:2202.07125**, 2022.
- XU, G. et al. A one-dimensional cnn-lstm model for epileptic seizure recognition using eeg signal analysis. **Frontiers in neuroscience**, Frontiers Media SA, v. 14, p. 578126, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fnins.2020.578126>>.

YAMASHITA, R. et al. Convolutional neural networks: an overview and application in radiology. **Insights into imaging**, Springer, v. 9, p. 611–629, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s13244-018-0639-9>>.

YIN, G. et al. An efficient primary screening of COVID-19 by serum Raman spectroscopy. **Journal of Raman Spectroscopy**, Wiley Online Library, v. 52, n. 5, p. 949–958, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/jrs.6080>>.

YUAN, X. et al. Current and perspective diagnostic techniques for COVID-19. **ACS infectious diseases**, ACS Publications, v. 6, n. 8, p. 1998–2016, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00365>>.

ZENG, W. et al. Application of XGBoost algorithm in the detection of SARS-CoV-2 using Raman spectroscopy. In: IOP PUBLISHING. **Journal of Physics: Conference Series**. 2021. v. 1775, n. 1, p. 012007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1088/1742-6596/1775/1/012007>>.

ZHANG, L. et al. DynEHR: Dynamic adaptation of models with data heterogeneity in electronic health records. In: IEEE. **2021 IEEE EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics (BHI)**. 2021. p. 1–4. Disponível em: <<https://doi.org/10.1109/BHI50953.2021.9508558>>.

ZHANG, Q. et al. Raman and fourier transform infrared spectroscopy techniques for detection of coronavirus (COVID-19): a mini review. **Frontiers in Chemistry**, Frontiers Media SA, v. 11, p. 1193030, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fchem.2023.1193030>>.

ZHANG, S. et al. Complete characterization of RNA biomarker fingerprints using a multi-modal ATR-FTIR and SERS approach for label-free early breast cancer diagnosis. **RSC advances**, Royal Society of Chemistry, v. 14, n. 5, p. 3599–3610, 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1039/D3RA05723B>>.

ZHANG, W. et al. On-Site Precise Screening of SARS-CoV-2 Systems Using a Channel-Wise Attention-Based PLS-1D-CNN Model with Limited Infrared Signatures. **arXiv preprint arXiv:2410.20132**, 2024.

ZHAO, B. et al. Potential of vibrational spectroscopy coupled with machine learning as a non-invasive diagnostic method for COVID-19. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, Elsevier, v. 229, p. 107295, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2022.107295>>.